UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 50

LES VACCINS ANTIGONOCOCCIQUES EN GYNÉCOLOGIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 1er Juillet 1914

PAR

Alfred PELLET

Né à Perpignan (Pyr.-Or.), le 21 Novembre 1888

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

FORGUE, Professeur, *Président.*
DE ROUVILLE, Prof.-adj. } *Assesseurs.*
MASSABUAU, Agrégé. }
ETIENNE, Agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1914

LES

VACCINS ANTIGONOCOCCIQUES

EN GYNÉCOLOGIE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 50

FACULTÉ DE MÉDECINE

LES VACCINS ANTIGONOCOCCIQUES EN GYNÉCOLOGIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 1er Juillet 1914

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Alfred PELLET

Né à Perpignan (Pyr.-Or.), le 21 Novembre 1888

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

FORGUE, Professeur, *Président.*
DE ROUVILLE, Prof.-adj.
MASSABUAU, Agrégé.
ETIENNE, Agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✻)	DOYEN
SARDA	ASSESSEUR
IZARD	SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique chirurgicale	MM. TEDENAT (✻).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✻).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✻).
Clinique ophtalmologique	TRUC (O. ✻).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthop	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL (✻).
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale	RAUZIER (✻).
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Anatomie pathologique	N...

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET

Doyen honoraire : M. VIALLETON

Prof. hon.: MM. E. BERTIN-SANS (✻), HAMELIN (✻), GRASSET (O ✻)

Secrétaire honoraire : M. GOT

Chargés des Cours Complémentaires

Clinique gynécologique	MM. DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements	PUECH, prof. adj.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, prof. adj.
Pathologie externe	LAPEYRE, a. l. (ch. de c.)
Clinique des malad. des voies urinaires	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique ann. des mal. syphil. et cutan.	VEDEL, agr. l. (ch. de c.)
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, a. l. (c. c.)
Clinique annexe des mal. des vieillards	EUZIERE, agrégé.
Accouchements	P. DELMAS, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. RICHE	MM. J. DELMAS
GRYNFELTT	CABANNES	RIMBAUD
LAGRIFFOUL	DERRIEN	ROGER
LEENHARDT	P. DELMAS	ETIENNE
GAUSSEL	MASSABUAU	LISBONNE
	EUZIÈRE	MARQUÈS ch. d. f

Examinateurs de la Thèse

MM. FORGUE, *professeur, présid.*	MM. MASSABUAU, *agrégé.*
DE ROUVILLE, *prof.-adj.*	ETIENNE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS ET AMIS

A. PELLET.

AVANT-PROPOS

Le traitement des affections annexielles est une question actuellement très discutée. Aux tendances nettement opératoires de ces dernières années, semblent se substituer maintenant des tendances abstentionnistes, et la question, dans ses grandes lignes, peut se résumer ainsi : doit-on, sauf indication urgente ou spéciale, opérer les annexites, ou les combattre par un traitement médical?

Nous n'aurons à nous occuper, dans ce travail, que des infections gynécologiques à gonocoques : tout le monde sait quelles en sont, chez la femme, la fréquence et la gravité.

Mais auparavant, qu'il nous soit permis, avant de commencer cette étude, d'adresser nos remerciements à ceux qui furent nos maîtres; leur témoigner notre reconnaissance est pour nous un devoir agréable, dont nous nous acquittons avec joie.

Nous remercions très vivement M. le professeur Massabuau, d'avoir bien voulu, avec son amabilité coutumière, nous confier un sujet d'un aussi puissant intérêt d'actualité.

Nous prions M. le professeur Forgue, dont nous suivîmes les leçons cliniques avec le plus grand intérêt, de recevoir nos plus vifs remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse. Nous le prions de croire à notre profonde gratitude.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FORGUE

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE ROUVILLE

PROFESSEUR DE CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MASSABUAU

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ ETIENNE

A. PELLET.

Nous tenons à témoigner également nos sentiments de reconnaissance à MM. les professeurs de Rouville et Vedel, qui ont bien voulu nous communiquer les observations que nous publions ; qu'ils daignent recevoir nos sincères remerciements.

Nos remerciements s'adressent aussi à M. le professeur agrégé Etienne, dont nous avons goûté l'enseignement précis, et qui nous donne encore aujourd'hui une preuve de l'amabilité qu'il montra toujours à notre égard. .

Enfin, nous garderons un profond souvenir de l'enseignement remarquable des professeurs Grasset, Rauzier, Puech, Ducamp, Vires et Galavielle.

LES

VACCINS ANTIGONOCOCCIQUES

EN GYNÉCOLOGIE

INTRODUCTION

Si la blennorrhagie chez l'homme est déjà une affection grave par sa ténacité, chez la femme la métrite et l'annexite à gonocoques, sont bien plus graves encore : affections à tendances essentiellement chroniques, elles portent souvent à l'organisme une atteinte définitive, faisant de la femme une infirme, et exposant la mère aux avortements répétés et à toutes leurs conséquences pathologiques.

Tant que l'infection est limitée à l'endomètre, le traitement médical, les techniques de petite chirurgie, le curettage peuvent avoir sur lui une action directe. Lorsqu'elle a dépassé l'*ostium uterinum*, il n'en est plus de même ; on ne peut exercer sur elle, médicalement, qu'une action indirecte dont les résultats sont évidemment très lents à se manifester.

On conçoit aisément que, avec l'avènement des méthodes

aseptiques, la laparotomie étant devenue d'une innocuité relative, on ait considéré l'intervention chirurgicale comme le traitement de choix des annexites en général, et en particulier des formes graves.

On s'est aperçu par la suite, que la castration, dans certains cas, pouvait produire des troubles graves d'insuffisance ovarienne. Les suites des laparotomies mieux étudiées ont montré au début une diminution très rapide de la mortalité opératoire, diminution qui s'est ralentie peu à peu pour se maintenir à un taux qui paraît être définitif. L'embolie post-opératoire enlève, suivant les auteurs, de 0,5 à 2 0/0 des opérées, dont l'affection gênante mais ne mettant le plus souvent pas les jours en danger ne justifiait pas toujours une intervention aussi grave.

Aux tendances interventionnistes du début se sont substitués peu à peu les principes conservateurs de la chirurgie moderne: le repos, les irrigations abondantes, fréquentes et chaudes, les tamponnements modificateurs (ichtyol, thigénol, etc.), les cautérisations intra-utérines, le traitement hygiénique et hydrothérapique ont donné dans bien des cas des résultats inespérés. Si la guérison n'est pas obtenue, on peut, en général, compter sur une sédation durable des symptômes.

Sous l'influence de l'école allemande, la méthode abstentionniste fait de jour en jour des progrès: certains chirurgiens allemands et autrichiens n'opèrent plus que les annexites tuberculeuses.

On conçoit l'appoint énorme que pourraient apporter dans ce traitement médical les agents thérapeutiques spécifiques: sérums et vaccins. Jusqu'à ces tous derniers temps, la médication fut imprécise, opposant une thérapeutique antiphlogistique banale à une infection spécifique.

Puisque le gonocoque est aujourd'hui bien connu dans

tous ses caractères morphologiques et biologiques, il était logique de tenter pour les infections gonococciques, ce qui déjà avait si bien réussi pour tant d'autres : immuniser des animaux de façon à obtenir un sérum curateur ; immuniser l'individu lui-même par l'inoculation de cultures non virulentes, par un vaccin.

Les sérums antigonococciques n'ont pas, jusqu'à ce jour, donné de résultats probants ; ils sont, d'ailleurs, encore à l'étude.

Les travaux récents de Besredka, de Nicolle et Blaisot, ont, au contraire, remis à l'ordre du jour la *vaccinothérapie :* c'est elle surtout que nous aurons en vue dans notre travail.

Mais avant d'employer chez une malade une médication aussi élective, il faut être sûr de son diagnostic, sous peine de courir à un échec fâcheux. Or, cliniquement, il est souvent fort malaisé de poser un diagnostic précis.

Entre les infections à streptocoques d'origine puerpérale et le contage gonococcique, le diagnostic est parfois difficile, pour ne pas dire impossible. Il est aussi des formes associées où l'on ne peut établir quel est l'agent à incriminer dans l'apparition des accidents actuels.

Ici encore, les médicaments spécifiques, sérums, et surtout vaccins, peuvent venir à notre aide, pour préciser le diagnostic, soit par les réactions qu'ils déterminent, locales ou générales, chez des sujets infectés, soit par les modifications humorales plus ou moins complexes qu'ils peuvent produire chez eux (variations de l'index opsonique).

Nous étudierons donc successivement :

1° L'*historique* de la médication spécifique antigonococcique ;

2° La *valeur diagnostique* des divers vaccins antigonococciques;

3° Leur *valeur thérapeutique* en ayant surtout en vue les plus récents: les vaccins de Besredka et de Nicolle.

Ces vaccins sont encore à l'étude, et nos observations personnelles pourront apporter à la question une contribution utile.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DE LA VACCINATION ANTIGONOCOCCIQUE CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

Nous croyons inutile de remonter à Jenner pour donner l'histoire complète de la vaccinothérapie.

Il nous paraît cependant intéressant de passer successivement en revue, dans un bref aperçu, toute l'histoire de la thérapeutique spécifique dans les affections à gonocoques. Nous comprendrons même ainsi la nature des difficultés qui se sont opposées aux recherches des biologistes, et nous pourrons mieux apprécier la supériorité des vaccins nouveaux.

Wright fait, en 1903, à la Société royale de Londres, sa première communication sur les principes et sur l'emploi de la vaccinothérapie. Il faut arriver à 1906 pour voir ses méthodes appliquées à la thérapeutique humaine, par Brück.

Pratiquement, c'est aux sérums surtout que l'on s'est adressé jusqu'à ces dernières années. En 1906, deux Américains, Rogers et Torrey, et un Allemand, Brück, injectent à l'homme le sérum d'animaux préalablement immunisés : la sérothérapie était dès lors entrée dans la pratique.

Pissavy et Chauvet, frappés des ressemblances qui existent entre le méningocoque et le gonocoque, tentent en 1909

de combattre les infections gonococciques par le sérum antiméningococcique (1).

En 1910, Maillet utilise dans le traitement des hydrarthroses gonococciques les recherches de Debove et de Gilbert (1894) sur l'autosérothérapie.

En 1913, enfin, les vaccins reviennent en honneur : Cruveilher (2) emploie un sérum préparé selon la technique de Besredka, et, à Tunis, Nicolle et Blaïzot (3) préparent un nouveau vaccin, atoxique et curateur.

Telles sont les principales dates marquant l'évolution du traitement spécifique des gonococcies, les dates des travaux princeps, marquant chacune l'origine d'une méthode nouvelle, que des publications nombreuses (4), sont venues, depuis, combattre ou soutenir.

Reprenons en détail ces diverses méthodes sérothérapiques et vaccinothérapiques, et voyons à propos de chacune quelle est l'idée directrice qui a conduit les chercheurs à leur découverte, et quels en sont (pour certains dont nous nous débarrasserons tout de suite) la technique et les résultats ; car beaucoup d'entre elles, bien que de découverte récente, appartiennent déjà à l'histoire.

I. *Sérothérapie*

En 1880, Pasteur conférait déjà aux animaux une immunité prophylactique en leur inoculant le bacille atténué du

---

(1) *Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 1904, t. II, p. 435.

(2) *Comptes rendus Soc. de Biologie*, 1913, n° 14, p. 806 ; n° 24, p. 1377 ; n° 1, p 10. — *Paris Médical*, n° 35, avril 1913. *Société de Biologie*, 6 déc., 26 déc. 1913.

(3) *Gazette des Hôpitaux*, 20 octobre 1913.

(4) Voir Bibliographie.

choléra des poules. Il ignorait encore tout le mécanisme humoral de la vaccination qui se réduisait pour lui à une sorte d'accoutumance ou de mithridatisation.

Charrin, Chamberland, Richet et Héricourt démontrent la possibilité de créer chez les animaux un état d'immunité active. Roux et Yersin appliquent ces principes au traitement de la diphtérie, apportant à l'homme, par l'injection de sérum, les propriétés de défense acquises par l'animal.

Christmas en 1897 publie, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, le premier travail sur les toxines gonococciques, avec tentatives d'immunisation sur le lapin et la chèvre. Wassermann, la même année, étudie les cultures de gonocoques et fait également des tentatives d'immunisation qui ne sont pas davantage couronnées de succès.

En 1900, Christmas, reprenant la question, arrive à obtenir, par l'usage de milieux convenables, une toxine soluble gonococcique. Il montre qu'un animal, par l'injection répétée et croissante de gonotoxines, donne un sérum antitoxique capable de neutraliser la toxine *in vitro*. Avec ce sérum antitoxique, il arrive à immuniser des cobayes contre des injections intracérébrales de toxine, soit que l'injection de sérum soit faite elle-même dans le cerveau, soit qu'elle soit faite simplement dans le sang circulant.

D'ailleurs Wassermann poursuivant aussi ses recherches arrive à son tour à immuniser des animaux avec l'endotoxine gonococcique.

Wertheim, Mendez et Calvino confirment les conclusions de Christmas, prouvent la possibilité expérimentale de l'immunisation chez l'animal, et partant, la possibilité de préparation d'un sérum antigonococcique.

Les premiers essais cliniques, comme nous l'avons dit, remontent à 1906. Roggers et Torrey, de New-York, immu-

misent des lapins par l'injection intra-péritonéale de cultures de gonocoques. Ces cultures sont faites sur bouillon de bœuf peptoné additionné de liquide d'ascite. On injecte, à six reprises au moins, des cultures jeunes, de 10 à 15 jours. Le sang des lapins, obtenu par piqûre de la veine marginale de l'oreille, est aseptiquement recueilli, et tantôt centrifugé, tantôt abandonné à la coagulation spontanée. Le sérum, aseptiquement conservé, doit être employé pendant le mois qui suit. Son activité diminue rapidement avec le temps: elle varie d'ailleurs dans d'assez fortes proportions suivant l'animal et la culture dont on se sert.

Les résultats cliniques ne furent pas brillants, et l'action se trouva nulle dans la blennorhagie, inconstante dans les arthrites.

Brück poursuivant de son côté ses recherches sur la sérothérapie, injecte à ses malades, des sérums « doués d'un haut pouvoir ambocepteur », mais il n'obtient pas des résultats plus encourageants que Roggers.

Malgré ce, la méthode se répand, et les observations se multiplient, surtout en Amérique. Il faut citer en 1908, les travaux de Swinburne, de Gayler, de Uhle et Mac Kinney, de Miro.

En 1909, les Américains établissent que le sérum est surtout actif dans les formes généralisées, et recommandent des doses fortes. Il faut signaler dans le cours de cette année, les articles de Herbst, Moore, Plumver, Rosenthal. En Allemagne, Leschnew soutient l'efficacité de la méthode, tandis que Krigt et Karkow ne lui concèdent aucune valeur.

En 1910, Thomas, Zigler, Danforth notent d'heureux résultats. Cunningham soutient son inefficacité. Stelwogen utilise un nouveau sérum obtenu chez la chèvre.

Grôll, de Grenoble, fait en France les premiers essais, d'ailleurs sans succès. Schiele et Dorbeck sont plus heureux à Saint-Pétersbourg. Ciuffo, de Milan, montre les dangers de la méthode, et insiste sur la fréquence des réactions anaphylactiques. En Angletrre, Bryan conseille les virus faibles fréquemment répétés.

C'est en 1911 que furent faits, *sur la femme,* les premiers essais qui nous intéressent véritablement. Fisichella, à Rome, emploie le sérum de chevaux immunisés, et constate une efficacité indéniable dans les affections annexielles. D'après lui, l'action serait d'autant plus appréciable que l'atteinte gonococcique avait été plus grave.

C'est dans les formes aiguës que l'on observerait les résultats les plus probants.

Poloubogatoff, au cours de la même année, fait un rapport volumineux à la Société de gynécologie de Moscou. Il démontre l'efficacité et l'utilité de la sérothérapie antigonococcique dans les affections gynécologiques.

En 1912, en Amérique, Forbach publie ses résultats dans le *Medical Record,* et prétend avoir *guéri* en quelques semaines vingt-cinq cas de pyosalpinx.

En 1912 encore, Tamani de Budapest, insiste le premier sur la valeur diagnostique du sérum antigonococcique dont il préconise l'emploi à ce point de vue. L'injection de sérum produirait, d'après lui, chez les malades présentant des infections gonococciques, une brusque et notable élévation thermique.

En 1913, il faut citer la volumineuse thèse de Salle, qui est une bonne revue générale de la question. Debré et Porof reprennent l'étude de la sérothérapie antigonococcique et font paraître plusieurs notes à la Société de Biologie. Ils tentent l'immunisation des lapins d'une façon spéciale,

de manière à obtenir un sérum particulièrement actif. On ne sait encore ce qui sortira de leurs recherches.

Malgré ces travaux nombreux et les résultats encourageants quelquefois publiés, le sérum antigonococcique, sous l'une quelconque de ses formes multiples et diverses, n'a pas fait encore ses preuves et reste très peu employé à l'étranger. Il n'est pas du tout employé en France.

Autant d'auteurs, autant de sérums, autant de techniques. Il s'agit de méthodes encore à l'étude, qui n'ont, malgré tout, jamais donné encore de succès certains.

Publier des cas de pyosalpinx guéris en quelques semaines, cela n'est en somme nullement probant; outre que dans les cas guéris, il n'y avait eu qu'un diagnostic clinique, rien ne prouve qu'il s'agissait d'une guérison définitive. En somme, le simple repos au lit, uni à un traitement local approprié, peuvent très bien, à eux seuls, améliorer et guérir des annexites d'allure grave, dans l'évolution desquelles le sérum ne jouerait qu'un rôle accessoire.

II. *Autosérothérapie*

La première tentative, avons-nous dit, date de 1910, et est due à Maillet (1). Cet auteur, ayant à soigner une arthrite subaiguë du genou gauche, d'origine gonococcique, s'inspire des travaux déjà anciens de Debove et de Gilbert. Il ponctionne l'article, en extrait aseptiquement 10 à 20 centimètres cubes d'exsudat, puis, sans retirer entièrement l'aiguille, il le réinjecte dans le tissu cellulaire sous-cutané

(1) *in* Thèse Benasssou. — *De quelques traitements récents du rhumatisme blennorrhagique* (Th. de Paris, 1910-11).

de la région. Il obtient une amélioration assez nette qui se maintient après chacune des trois injections pratiquées.

Ramond, en 1911, traite de même deux cas de pyarthrose gonococcique. Il s'assure au préalable que le pus de ces articulations est bien dépourvu d'éléments microbiens, et en injecte successivement 1, puis 2, puis 3 centimètres cubes dans le tissu cellulaire sous-cutané. Il n'observe aucune réaction locale, et obtient une amélioration rapide.

Constantinescu, de Bucarest, obtient, en 1912, des résultats analogues.

Les rares tentatives d'autosérothérapie semblent donc avoir donné d'assez jolis résultats dans le traitement des affections gonococciques. Mais encore faut-il qu'elle soit applicable, et tel ne nous paraît pas être le cas dans les affections gynécologiques.

Au niveau d'une articulation il est aisé de prélever un liquide, le plus souvent aseptique. Il n'en est plus de même pour la métrite et l'annexite.

Le pus des métrites est toujours polymicrobien, et son injection sous-cutanée serait dangereuse. Le pus des pyosalpinx serait plus aseptique. Lorsqu'il contient du gonocoque pur, on pourrait le stériliser par un chauffage de deux heures à 40°. Cette température est suffisante pour détruire le gonocoque, sans altérer les ferments albuminoïdes actifs.

Malheureusement, il est impossible de se procurer ce pus. La ponction des pyosalpinx, malaisée et éminemment dangereuse, est irréalisable.

Pour tenter l'autosérothérapie dans le traitement des affections gynécologiques, il faudrait recourir à l'hétéroplasmothérapie de Jousset: injecter à une malade le liquide d'hydarthrose d'une autre. Nous ne croyons pas que cette méthode ait encore jamais été employée au traitement d'aucune infection à gonocoques.

III. *Sérum antiméningococcique*

L'emploi du sérum antiméningococcique dans le traitement des gonococcies en général, est basé sur les ressemblances morphologiques et biologiques qui unissent entre eux le gonocoque et le méningocoque, au point d'avoir pu les faire identifier par certains auteurs. Les bons effets du sérum antiméningococcique dans le traitement des gonococcies apporteraient, pour certains, un argument de plus en faveur de l'unité des deux formes microbiennes, la « preuve sérothérapique ».

Weischselbaum déjà, au début de ses travaux, avait signalé ces ressemblances.

Fürbringer en 1896, Class en 1899, ayant observé l'apparition de méningites cérébro-spinales au cours de gonococcies aiguës, posèrent le problème de l'identité des deux agents microbiens, mais le résolurent par la négative.

Pinto juge autrement. Il s'efforce de démontrer que gonocoque et méningocoque ne sont qu'un seul et même agent microbien.

Chez le lapin, il prétend avoir pu reproduire les symptômes et les lésions typiques de la blennorhagie par des injections intra-urétrales de gonocoques ou de méningocoques, exaltés à virulences égales. Tous les essais ultérieurs des auteurs, dans ce sens, ont d'ailleurs échoué, aussi bien avec le gonocoque (chez le lapin) qu'avec le méningocoque.

Indépendamment de leur similitude de forme et de colorabilité, de leur localisation intracellulaire, et même, d'après Salles, quoi qu'on en ait dit, de leurs milieux de culture communs les réactions biologiques elles-même établissent entre les deux micro-organismes des rapports étroits.

En premier lieu, les *précipitines* seraient les mêmes pour

les cultures de gonocoque et de méningocoque : les autolysats de gonocoque obtenus par émulsion dans le sérum physiologique et centrifugation sont précipités par des traces de sérum antiméningococcique. Pour Dopter, il existerait pour le gonocoque et le méningocoque des précipitines communes, des « coprécipitines ».

Les *agglutinines* nous fournissent des résultats semblables. Le sérum antigonococcique obtenu chez le cheval agglutine le méningocoque en même proportion que le gonocoque (1).

D'après Dopter et Koch, le sérum antiméningococcique agglutine les gonocoques à des taux élevés, mais cependant pas toutes les races de gonocoques.

Dopter a établi entre les deux diplocoques une différenciation par la *saturation des agglutinines:* le sérum antiméningococcique saturé par le gonocoque n'agglutine plus ce dernier, mais il agglutine encore le méningocoque.

Enfin Vannod, Krèlein et Schatilof, et surtout Dopter, établissent entre le gonocoque et le méningocoque une différenciation nette par la méthode de fixation du complément : « Pour un sérum antigonococcique, la déviation du complément est nulle avec le méningocoque » (2) et inversement.

Quoi qu'il en soit de l'identité ou la non-identité (généralement admise) des deux formes, l'action du sérum antiméningococcique dans les gonococcies serait indéniable; voici d'ailleurs les conclusions de Pinto à cet égard :

1° Le sérum antiméningococcique injecté vingt-quatre

---

(1) Brücker et Christeance. — *Sur l'agglutination du méningocoque par un sérum gonococcique*, Soc. de Biol., 26 mai 1906.

(2) Dopter.

heures avant la culture a un pouvoir préventif à l'égard du gonocoque (deux fois la dose mortelle) ;

2° Le sérum a un pouvoir curatif très net quand les deux injections de sérum et de culture sont simultanées, et cela pour cinq fois la dose mortelle.

Salles, chez le lapin, a obtenu deux fois des résultats préventifs très nets.

Noguès admet que l'action du sérum antiméningococcique s'exerce par l'intermédiaire de l'hyperthermie qu'il provoque, le gonocoque étant tué par une température de 40°. Pareille explication a d'ailleurs été fournie pour expliquer l'action des sérums en général.

Héresco s'élève contre cette manière de voir par trois ordres d'arguments (1).

« 1° Il y a une quantité de malades atteints d'affections gonococciques qui font de la fièvre à 40° sans que pour cela les gonocoques disparaissent.

» 2° On voit des arthrites gonococciques où pourtant la fièvre est très élevée, et dont cependant le malade ne guérit pas.

» 3° Dans la grande majorité des cas, après l'injection de sérum, la fièvre, si elle ne tombe pas à la normale, ne s'élève pas non plus à un degré élevé, et ne dépasse pas 38° ou 38°5 ».

Il faut donc bien admettre que le sérum antiméningococcique peut agir par lui-même. Indépendamment de l'action stimulo-antixénique banale que jouent dans un organisme infecté toutes les injections de sérums étrangers, il faut bien admettre que le sérum antiméningococcique a une ac-

(1) Héresco. — *Traitement des complications articulaires de la blennorrhagie par le sérum antiméningococcique.* Journal d'Urologie, 15 avril 1912.

tion relativement spécifique. Cette action est démontrée par la constatation *in vitro* de coprécipitines et de coaglutinines. Son action sur des microbes voisins, dit Dopter, peut être attribuée aussi à des bactériolysines.

Quoi qu'il en soit de ces discussions théoriques et expérimentales, voyons ce qu'ont donné les tentatives cliniques.

Pissavy et Chauvet, les premiers, obtiennent en 1909 un bon résultat dans un cas de rhumatisme blennorrhagique.

La même année, Le Masson guérit une blennorrhagie féminine par le sérum antiméningococcique et publie ses résultats à la société d'obstétrique, de gynécologie et de pédiatrie de Paris, le 8 novembre.

En 1910, Marfan et Debré n'ont aucun résultat chez une fillette qui présente une forme septicémique.

Depuis, les travaux d'ensemble se sont multipliés, mais relatent peu de tentatives dans les cas gynécologiques. Nous citerons seulement le rapport de Noguès au Congrès de l'Association française d'urologie, en 1911.

En somme, le sérum antiméningococcique nous paraît être surtout intéressant au point de vue des écoulements urétraux de l'homme et des localisations articulaires. Peu employé chez la femme, nous ne pouvons avec un trop petit nombre de faits nous faire une idée exacte de sa valeur.

IV. *Les Vaccins*

Les premières tentatives de vaccinothérapie antigonococcique furent faites avec des vaccins préparés d'après la méthode de Wright. Nous sommes donc naturellement conduit à exposer les théories de ce dernier auteur, et à mettre en relief les points importants de sa méthode.

a) *Les vaccins de Wright.* — Lorsqu'à la suite de Pasteur, Behring et Roux furent arrivés à produire l'immu-

nité chez les animaux, on s'efforça de pénétrer le mécanisme intime de cette immunité.

Metchnikoff et ses élèves faisaient jouer, dans la fonction antixénique, le rôle principal aux phagocytes, et leurs travaux sont à la base de la théorie phagocytaire. L'école allemande refusait aux éléments figurés du sang ce rôle prépondérant, et, opposant à la théorie phagocytaire de Metchnikoff la théorie humorale de Ehrlich et Pfeiffer, faisaient jouer aux éléments du sérum le principal rôle.

Wright établit une théorie intermédiaire: ce sont bien les globules blancs qui phagocytent les bactéries. Encore faut-il que ces dernières soient préalablement modifiées par des substances spéciales, de l'ordre des ferments, qui jouent le rôle de *mordants*.

Lorsqu'un individu est en état d'immunité, que se passe-t-il chez lui?

D'après Metchnikoff et Sawtchenko, les leucocytes sont les facteurs essentiels de la défense: c'est donc en une modification de leur valeur biologique que réside l'immunité. Leur valeur phagocytaire serait accrue par l'action de substances spéciales nouvellement apparues dans le sérum, les *stimulines:* ces substances augmenteraient le pouvoir intus-suscepteur des phagocytes.

Pour les auteurs allemands de l'école d'Ehrlich, le simple accroissement des produits de résistance humoraux entrait en jeu: les *anticorps,* les *agglutinines,* les *précipitines,* les *bactériolysines* naquirent de cette conception.

Pour Wright, la phagocytose était possible par la seule action d'un ferment préalable agissant sur les bactéries; c'était à l'apparition en quantité considérable de ce ferment dans l'organisme qu'était due l'immunité. A ces ferments, variant de nature suivant le microbe, il donna le nom d'*opsonines.* Ces opsonines sont à rapprocher des

« substances bactériotropes » que Neufelt et Rimpau décrivirent presque en même temps que Wright, et auxquelles ils attribuaient un rôle semblable.

Ces opsonines doivent déjà exister dans le sérum normal, puisque l'organisme sain, le nouveau-né même, se défendent déjà contre les infections. La vaccination en fait apparaître de nouvelles. Il y aurait donc deux variétés d'opsonines : les opsonines normales, et les opsonines immunisantes.

Les premières auraient une spécificité contestée contre les divers microbes en particulier, elles seraient *thermolabiles,* détruites par le chauffage à 60°. Elles n'agiraient que par l'intermédiaire d'un *complément* (Friedberger, 1912).

Les secondes, oposonines immunisantes, seraient rigoureusement spécifiques, seraient *thermostabiles* (résistant à une demi-heure de chauffage à 60°) ; enfin agiraient sans l'aide d'aucun complément.

Ces opsonines sont-elles des substances spéciales du sérum, existant isolément? On devrait, d'après Baumgarten, les confondre avec les bactériolysines dont elles traduisent simplement un mode d'action. Pour Grüber, Kàmerer, Levaditi, Martin, Noguchi, William, elles se confondent avec le complément.

Les expériences de Reiter tendent à leur faire attribuer une existence propre, opinion que soutiennent avec Wright, Bücker, Hamilton, Hühne, Neufeld, Rimpsau, etc.

Quoi qu'il en soit de la nature vraie de ces opsonines, les bactéries qui ont été soumises à leur action les fixent, et deviennent ensuite la proie des leucocytes. Il est aisé de compter le nombre de bactéries englobées dans un globule blanc : ce nombre constitue l'*index phagocytaire* d'un

sérum donné : supposons que 100 leucocytes aient phagocyté 200 microbes, l'index phagocytaire sera de $\frac{200}{100} = 2$.

Wright appelle *index opsonique* d'un sérum, le rapport des index phagocytaires fournis par les mêmes leucocytes et les mêmes microbes en présence d'une part d'un sérum normal, et d'autre part du sérum considéré.

Nous avons vu que, pour un sérum donnant 200 microbes phagocytés par 100 leucocytes, l'index phagocytaire était 2. Si les mêmes leucocytes en présence d'un sérum normal absorbaient 150 microbes par 100 leucocytes, l'index phagocytaire du sérum normal serait 1,5, et l'index opsonique du sérum considéré serait donc $\frac{2}{1,5} = 1,33$.

Pour déterminer cet index opsonique, il faut, comme on le voit, se procurer : 1° une émulsion de globules blancs lavés ; 2° une émulsion de microbes ; 3° du sérum normal et du sérum à étudier. On mélange à parties égales dans une pipette des leucocytes, du sérum normal, des microbes. On laisse dix minutes à l'étuve. On étale sur lame, on fixe et on colore. On fait de même en mélangeant dans une autre pipette des leucocytes, du sérum à étudier, des microbes. Il ne reste plus qu'à examiner comparativement les deux préparations, faire les numérations, et à établir le rapport.

Si l'index opsonique du sérum à étudier est plus petit que 1 (index opsonique du sérum normal), le sérum contient peu d'opsonine. Il en contient d'autant plus que l'index s'élève davantage au-dessus de 1.

Malheureusement la mensuration de cet index opsonique est fort délicate et sujette à de nombreuses causes d'erreur ; de plus, la valeur phagocytaire du sérum normal est variable. Aussi certains Allemands se refusent-ils à accorder à cet index opsonique une grande valeur.

On s'accorde cependant en général à le considérer comme un moyen important de diagnostic, comme un moyen de dosage thérapeutique précis des vaccins, comme un moyen aussi de mesurer l'état de défense d'un organisme infecté (1).

Si l'on fait à un animal une injection de microbes, on voit immédiatement son index opsonique baisser, car toutes ses opsonines libres ont été fixées par le microbe. Mais bientôt, sous l'influence même du microbe, jouant le rôle d'antigène, une surproduction d'opsonines va avoir lieu, l'index opsonique va monter, traduisant, après une *phase négative* passagère, une *phase positive* d'immunisation active.

Il en est de même chez l'homme à qui l'on injecte des vaccins : après une phase négative de courte durée survient une phase positive pendant laquelle l'immunisation augmente. Lors d'une nouvelle injection, on aura de nouveau un abaissement passager suivi d'une élévation durable plus marquée que la première. Dans l'ensemble, l'index opsonique décrira une courbe à oscillations ascendantes. C'est ce que Wright appelle « la marée montante de l'immunité ».

On conçoit qu'il ne faut pas faire une injection nouvelle de vaccin tant que l'index opsonique ne s'est pas relevé au-dessus de son taux antérieur. Wright insiste beaucoup pour que le traitement vaccinothérapique soit rigoureusement contrôlé par la détermination de cet index.

D'après Mauté et la plupart des auteurs, aujourd'hui, ces déterminations toujours laborieuses, sujettes à de nombreuses causes d'erreurs, sont inutiles, et on peut suivre par la clinique pure les variations de l'index opsonique :

---

(1) Hauser. — *Die Bedeutung der Gonokokkenvaccine in der Gynäkologie*, Arch. für Gynackologie, 1913, Band. 100, Heft. 2.

« *Le vaccinateur doit être au moins autant clinicien que bactériologiste* » (Mauté). La phase négative se traduit par des phénomènes généraux et locaux: malaises, céphalées, hyperthermie, augmentation des douleurs et des pertes, tuméfaction des annexes. La phase positive est au contraire marquée par une sédation des symptômes généraux et une amélioration de l'état local.

Peu employée en France, la vaccinothérapie suivant la méthode Wright a fait en Angleterre, en Amérique et en Allemagne l'objet d'un si grand nombre de travaux que nous devons renoncer absolument à les signaler dans l'historique. Nous renvoyons pour cela à la bibliographie.

Nous signalerons seulement ici les travaux de Brück, en Allemagne, faits avec un vaccin préparé à Berlin sous le nom d' « arthigon ». Les travaux de Stoner aux Etats-Unis, qui réunit la plupart des observations publiées avant 1911. En Allemagne, l'excellent travail de Hans Hauser, et en France la thèse de Salles (1913).

b) *Les nouveaux vaccins.* — La sérothérapie en général a l'avantage de produire une action immédiate. Elle a le défaut, par opposition à la vaccinothérapie, de n'avoir qu'une action passagère. On crut pouvoir réunir leurs avantages par l'emploi de leur mélange, par l'utilisation de vaccins-sérums.

Les résultats ne confirmèrent pas ces prévisions: le mélange des deux ne présentait que l'action seule du vaccin: « L'immunité que confèrent ces mélanges, dit Besredka, est de si courte durée que jamais ils ne pourront compter parmi les moyens à recommander dans la pratique ».

Cependant un fait était à noter: l'injection seule de cultures tuées (vaccin de Wright) faisait apparaître certains phénomènes toxiques sur lesquels nous aurons à revenir.

Le mélange sérum et vaccin ne les produisait plus. Besredka remarqua cette diminution de la nocivité des vaccins sous l'action du sérum : de cette constatation sont nés ses vaccins sensibilisés.

Ehrlich et Morgenroth, les premiers, avaient montré que si l'on mêle à une émulsion de microbes une solution d'anticorps correspondants, les microbes fixent les anticorps et donnent une combinaison stable. On peut laver les microbes ainsi traités et les débarrasser de toute trace de sérum, puis les émulsionner : ils restent imprégnés d'anticorps.

Cette émulsion aura des propriétés spéciales bien étudiées par Besredka, et qui sont dues à l'imprégnation par les anticorps : la toxine diffusible est éliminée par le lavage ; l'endotoxine est neutralisée par l'antitoxine. Ces émulsions ne seront donc plus toxiques. Elles ne seront pas non plus virulentes, car les microbes ayant fixé les opsonines, seront rapidement la proie des leucocytes.

D'après Besredka, ces émulsions atoxiques seraient aussi actives que les vaccins antérieurs (bacilles chauffés) et conféreraient une immunité aussi précoce, aussi complète, aussi durable. Il leur a donné le nom de *vaccins sensibilisés* parce qu'ils étaient constitués par des microbes vivants « imprégnés, teints, pour ainsi dire, de ce que l'on appelle *sensibilisatrice spécifique* ou *fixateur* ».

Cruveilher a étudié expérimentalement la préparation de ce vaccin antigonococcique, son efficacité et son innocuité. Il immunise des chèvres, et, avec leur sérum antitoxique, il sensibilise des cultures souches de l'Institut Pasteur. Il obtient ainsi les vaccins dont nous aurons à étudier les effets. C'est là une méthode toute récente, puisque les premiers essais datent de 1913.

Depuis, cependant, des travaux nouveaux ont été pro-

duits; un nouveau vaccin a vu le jour: c'est le vaccin de Nicolle et Blaizot, de l'Institut Pasteur de Tunis.

Ces auteurs insistent sur la nécessité, pour le vaccin, d'une absence *absolue* de toxicité, de façon à ce qu'on puisse l'employer *larga manu:* « Il n'y a de vaccinothérapie possible qu'avec un vaccin atoxique ».

C'est par la nature du milieu de culture que ces auteurs ont voulu arriver à supprimer la toxicité des cultures. Ils prétendent avoir réussi « à supprimer totalement la toxicité du vaccin antigonococcique par la culture des gonocoques sur un milieu spécial, et à obtenir la conservation indéfinie du microbe avec toutes ses propriétés, sauf sa toxicité et sa vie, par l'emploi d'une solution particulière ».

La supériorité de ce vaccin sur celui de Besredka serait, outre sa toxicité moindre, *sa stabilité.* Le vaccin de Besredka contient les gonocoques vivants: « Dans l'eau physiologique qui leur sert de véhicule certains microbes continuent à se multiplier. Tôt ou tard, tous meurent, dégénèrent et s'autolysent. Un vaccin vivant n'est donc pas un vaccin stable » (Chaurand). Le vaccin de Nicolle contient le gonocoque mort.

Sa supériorité sur le vaccin de Wright tient à la manière dont sont tués les gonocoques: jusqu'ici on les tuait par le chauffage, par l'éther, etc., tous procédés qui, coagulant l'albumine, altéraient fatalement le ferment et ne mettaient pas les cadavres à l'abri d'une autolyse ultérieure.

Nicolle remplace la chaleur par une solution de fluorure de sodium à 7 p. 1000. Les fluorures ne coagulent pas l'albumine, s'opposent à l'autolyse des cadavres microbiens, et produisent sur les microbes un minimum d'altération.

Pour diminuer la toxicité, Nicolle habitue les cultures de gonocoque à vivre dans des milieux privés de peptone, et de plus en plus pauvres en sérum. De plus, il a constaté,

dans le pus des blennorrhagies urétrales, l'existence d'un microbe très voisin du gonocoque, et qu'il a nommé « le synocoque ». Ce synocoque vit sur des milieux absolument privés de sérum; injecté à l'homme, il n'est pas toxique et produit les mêmes effets curateurs que le gonocoque, dont il est excessivement voisin.

Le sérum de Nicolle est un mélange de quatre parties de synocoque pour une partie de gonocoque élevé sur un milieu sans peptone et pauvre en sérum. Après plusieurs lavages successifs, ce mélange de microbes est émulsionné dans une solution de fluorure de sodium à 7 p. 1000. Le mélange est titré à 500 millions de microbes par centimètre cube et séjourne 48 heures à la glacière pour détruire la vitalité du microbe.

Bien que la première communication de Nicolle à la Société d'Urologie date du 10 octobre 1913, les travaux sur ce sérum sont déjà fort nombreux (voir bibliographie). Nous citerons surtout la thèse de Chaurand (Montpellier, mars 1914), qui rapporte 223 observations.

CHAPITRE II

LE VACCINO-DIAGNOSTIC GYNÉCOLOGIQUE

Le diagnostic pathogénique des affections gynécologiques est souvent fort embarrassant en clinique, et les méthodes de laboratoire, jusqu'à ce jour, ne fournissaient pas des indications plus précises que l'examen clinique. On conçoit, cependant, toute l'importance d'un diagnostic exact à ce point de vue, aujourd'hui que les thérapeutiques spécifiques prennent une grande place dans le traitement de ces affections.

On peut attribuer à des erreurs de diagnostic, ainsi que nous le verrons, bien des insuccès des méthodes vaccinales.

Quand nous serons en présence des simples infections utérines, le diagnostic sera à faire entre la métrite d'origine puerpérale, à streptocoques, et la métrite gonococcique. Lorsqu'il s'agira d'annexites ou de péri-annexites, la même incertitude règnera. Il faudra éliminer, de plus, les lésions tuberculeuses, les lésions d'origine appendiculaire.

La clinique, l'étude des antécédents, l'examen minutieux de la malade suffisent en général à éliminer les lésions appendiculaires. Nous n'y reviendrons plus. La tuberculose de l'utérus et des annexes est rare. Son évolution torpide et insidieuse, sa propagation au péritoine, et surtout les

diverses réactions à la tuberculine permettent en général de l'éliminer.

La grosse difficulté diagnostique consiste à faire le départ exact de ce qui revient au gonocoque et au streptocoque. Comme preuve des difficultés qui, à ce point de vue, se présentent au chirurgien, je signalerai les différences existant entre certaines statistiques sur la fréquence réciproque des deux infections.

Wertheim à Vienne admet que 82 0/0 des pyosalpinx sont d'origine gonococcique.

Menge à Leipzig arrive aux mêmes conclusions.

D'après Pankow, 43 0/0 sont gonococciques, 22 0/0 tuberculeux, 22 0/0 d'origine appendiculaire, et 13 0/0 puerpéraux.

D'après Schôttmüller, la grande majorité au contraire reconnaîtrait une étiologie puerpérale et serait due au streptocoque anaérobie (1).

Pourquoi donc le diagnostic de ces affections est-il si délicat? Cliniquement, il est classique de dire que le tableau, suivant les cas, est essentiellement différent, et M. le professeur Forgue oppose nettement les processus gonococciques aux processus puerpéraux: dans l'infection gonococcique « il s'agit de lésions septiques, superficielles, dépassant peu l'épaisseur de l'endomètre; aucune plaie ne leur ouvre la voie vers les espaces cellulaires du bassin; c'est une maladie de la muqueuse qui se propage, en surface, de proche en proche, le long de la cavité utéro-tubaire, de même que l'uréthrite, chez l'homme, amène une inflammation de la vessie ou du canal déférent... »

« Dans la seconde forme (infection puerpérale), au lieu

---

(1) *Archiv. für gynaekologie*, 1913, Band 100, II. 2, page 322.

de cette propagation *lente,* ce sont des inflammations rapides et graves qui succèdent à une plaie intra-utérine infectée par des microbes pyogènes, d'une particulière virulence : streptocoques ou staphylocoques. Alors que le gonocoque fait surtout les salpingites, l'infection puerpérale streptococcique cause plus ordinairement le phlegmon des ligaments larges ou la pelvi-péritonite » (Forgue).

Il semble donc que le diagnostic clinique doit être aisé : il n'en est rien ; et le professeur Forgue dit lui-même, plus loin : « Cette différence n'est point constante. D'une part, des infections secondaires, à streptocoques ou à staphylocoques, peuvent se combiner au microbe de Neisser, et l'on voit alors la blennorrhagie donner lieu d'emblée à des accidents aigus et moins circonscrits de suppuration pelvienne. D'autre part, les infections qui succèdent à une fausse couche évoluent ordinairement comme l'infection d'origine blennorrhagique ; les phénomènes septiques demeurent localisés à la muqueuse ; et cette endométrite ne gagne les trompes que par lente propagation. Enfin, il est acquis aujourd'hui que l'infection puerpérale détermine surtout des salpingo-ovarites chez les femmes déjà atteintes d'endométrite blennorrhagique ; il se fait chez elles une infection mixte, le gonocoque préparant la muqueuse à l'inoculation strepto ou staphylococcique ».

Nous prenons ici contact pour la première fois avec ces infections mixtes sur lesquelles Santi (1) a particulièrement attiré l'attention, car elles sont autant une cause de difficultés diagnostiques que d'insuccès thérapeutiques.

Le clinicien donc, poursuit le plus souvent des indica-

---

(1) Santi. *Bullet. de la Soc. Toscane d'Obst. et de gynéc.*, mai 1911.

tions précaires. Voyons ce que fournit le laboratoire, et passons rapidement en revue :

1° La recherche du gonocoque ;
2° La culture ;
3° L'inoculation ;
4° Les divers séro-diagnostics.

1° La recherche des gonocoques est le plus souvent négative. Dans les pyosalpinx, Wertheim a trouvé le pus stérile 72 fois sur 116 ; Martin 63 fois sur 109, et Menge 68 fois sur 106. Au niveau de l'utérus les difficultés sont plus grandes encore à cause des saprophytes constants et des microbes associés. La rareté des gonocoques est attribuable, d'après Hauser, à ce que le gynécologue n'observe pas les cas aigus ; les femmes ne se soumettant à un examen que contraintes et forcées par l'aggravation de leur mal ; leur inexpérience, la pudeur ou une extrême négligence ne leur permettant pas de s'adresser à temps au médecin.

Pour Martin, les cocci sont rares parce que les femmes ne se présentent guère à l'examen qu'après un nettoyage sérieux préalable.

Enfin, même si l'on a trouvé des diplocoques, il est très difficile de les identifier sûrement au gonocoque. Les éléments bactériens voisins du gonocoque sont nombreux. Le synocoque est célèbre depuis les travaux de Nicolle.

2° La culture n'est pas plus précise, quoi qu'en dise Van der Welde. On sait avec quelle difficulté cultive le gonocoque, même sur ses milieux favoris : bouillons, sérums, peptones. Une culture négative ne prouve pas qu'il n'y avait pas de gonocoques dans les sécrétions ensemencées.

De plus, même s'il pousse des diplocoques en grains de café, la même difficulté d'identification persiste. L'accroissement des cultures sur des milieux spéciaux n'est pas suffisamment électif pour être probant.

3° L'inoculation est malheureusement impossible chez les animaux. Le gonocoque ne se développe que chez l'homme, et chez lui seulement il donne des phénomènes pathologiques. Brücke n'a jamais réussi à inoculer même des anthropoïdes. Pinto seul aurait pu produire des écoulements urétraux chez le lapin avec des gonocoques exaltés. Personne n'a jamais pu, depuis, les exalter suffisamment.

4° Les séro-diagnostics proposés sont nombreux: Vannod utilisait les agglutinines spécifiques du sérum. Müller et Oppenheim (1), ayant trouvé dans un cas d'arthrite gonococcique un anticorps spécifique ont voulu appliquer au diagnostic des gonococcies la réaction de fixation du complément de Bordet et Gengou. Mais l'expérience n'a pas vérifié leurs prévisions. Brück (2) sur six cas d'annexite a trouvé quatre fois cette réaction en défaut. Dans la gonorrhée ouverte, la réaction fut constamment négative. Van der Velde est d'avis que l'on ne doit rien attendre de cette réaction.

Heinsius, Van der Velde, et surtout Reiter, à la suite des travaux de Wright et de ses élèves, et des publications de Brück, Oppenheim, Müller, Stern, Meakins, Wollstein et Torrey ont cherché à utiliser dans un but diagnostique les opsonines spécifiques dont la présence est constatée dans le sérum au cours des infections gonococciques.

D'après Reiter on peut porter un diagnostic certain en étudiant l'index opsonique du sérum de la malade par rapport au gonocoque. Dans les infections gonococciques, lorsqu'il s'agit de foyers clos (pyosalpinx) l'index opsonique est abaissé. Ceci n'est d'ailleurs pas constant, et, dans les

(1) Wiener Klin. Wochen., 1906, n° 29.
(2) Deutsche med Wochenschr., 1909, n° 11.

salpingites anciennes, quand un enkystement s'est produit, les choses peuvent changer. De même, l'index opsonique peut être modifié par des auto-inoculations : à la suite d'un examen un peu prolongé, ou d'un massage, ou d'un choc, des gonocoques sont lancés dans la circulation : il s'ensuivrait d'abord un abaissement de l'index opsonique, puis son élévation plus ou moins durable.

Comme on le voit, tous les moyens de diagnostic, tant cliniques que de laboratoire, sont souvent insuffisants pour nous donner la certitude : on conçoit donc l'intérêt que peut présenter la vaccinothérapie pour l'établissement du diagnostic.

Principe de la Méthode

Un organisme en proie à une infection peut réagir à son égard de deux façons essentiellement opposées, suivant deux modes *allergétiques* (Pirquet) :

Ou bien il lutte victorieusement, s'entraîne à lutter par tout un mécanisme humoral complexe, et se met en état de ne plus être incommodé par une nouvelle inoculation : c'est l'*immunité*.

Ou bien, il faiblit, reste faible et taré : une nouvelle atteinte sera au contraire plus grave que la première : c'est l'*anaphylaxie*.

Les phénomènes anaphylactiques, d'après Wollf-Eissner, seraient précisément dus à la rencontre de l'antigène et de l'anticorps, qui, en se combinant, mettraient, par bactériolyse, des endotoxines en liberté. Friedberger modifie un peu cette conception : la rencontre de l'antigène et de l'anticorps déterminerait la décomposition de l'antigène, qui est toujours un corps albumineux, ou bien une subs-

tance colloïde. Les produits de cette décomposition, fortement toxiques, seraient les seuls coupables dans ces phénomènes morbides d'anaphylaxie.

Supposons que l'on injecte à un malade un antigène représenté par une culture tuée, s'il se produit des phénomènes d'anaphylaxie, c'est-à-dire une réaction locale et générale particulièrement vive, c'est que l'organisme possédait déjà l'anticorps, c'est-à-dire, était déjà infecté par le microbe considéré. Ces cultures tuées ne sont autres que les vaccins de Wright.

Reiter résume ces principes dans la phrase suivante: « Chaque organisme infecté se trouve pour un certain temps dans un état de réaction allergique *spécifique* qui peut être amené à se manifester si on y introduit la matière *spécifique* qui a produit l'allergie » (1).

Les phénomènes d'anaphylaxie qui se manifestent lors de l'injection spécifique sont divisés par Reiter en trois groupes:

La *réaction locale:* tous les phénomènes d'irritation au point de l'injection, autres que ceux produits par la même injection sur des personnes spécifiquement saines.

La *réaction en foyer:* toutes les manifestations que l'on peut constater après l'inoculation diagnostique, subjectivement et objectivement, dans le foyer de l'infection: douleurs, tuméfaction, suppuration plus abondante, etc.

La *réaction générale:* céphalée, malaise, variations de la température. Il nomme « équivalent de réaction » tout autre accident pouvant survenir après l'injection (règles prématurées, par exemple).

---

(1) Reiter. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn Bd. 68, p. 471, à suivre.

Résultats

Nombreux sont les auteurs qui ont expérimenté la valeur diagnostique de la vaccinothérapie.

Brück, le premier « partant de cette idée que le vaccin antigonococcique, d'après son mode d'action, devait être analogue à la tuberculine, pensa à l'employer, ainsi que la tuberculine, dans un but diagnostique « (Santi).

En 1906, il expérimenta sur une trentaine de sujets l'hypersensibilité au vaccin antigonococcique. Treize sujets avaient une blennorrhagie en cours, ou guérie depuis peu. Onze donnèrent une réaction positive, un donna une réaction douteuse, un autre une réaction négative. Six avaient eu une blennorrhagie, mais étaient guéris depuis des années. Quatre ne présentèrent aucune réaction; mais deux réagirent, dont l'un était guéri depuis quatre ans, et l'autre depuis dix-huit. Dix personnes qui n'avaient jamais eu de blennorrhagie ayant été inoculées, huit donnèrent des résultats négatifs, deux des résultats incertains.

Reiter reprit ces études et les fit porter comparativement sur des vaccins appropriés à diverses espèces microbiennes (vaccins polyvalents) : bacille de Koch, staphylocoque, streptocoque et gonocoque.

Pour ne tenir compte que des faits qui nous intéressent, il étudia 51 malades présentant des gonococcies suppurées, et surtout des lésions annexielles. Il ne considéra comme réaction positive que la réaction en foyer. Sur ces 51 malades, 25 donnèrent une réaction positive: il s'agissait de 23 annexites, une bartholinite, et une hématocèle enkystée antérieurement opérée. Sur ces 25 cas positifs, une seule fois le diagnostic fut établi par la recherche et la découverte du gonocoque.

21 malades donnèrent des résultats négatifs; sur ces 21, quatre ne présentaient évidemment pas de lésions gonococciques; une était guérie depuis deux ans d'une gonorrhée; 16 présentaient des annexites.

Reiter lui-même conclut: « On ne doit considérer la réaction que comme un auxiliaire du diagnostic. Une réaction positive de foyer et une réaction générale sont la preuve que les lésions considérées sont de nature gonococcique ».

Cette conclusion ne nous paraît pas suffisamment établie parce qu'une seule fois sur 25 le diagnostic fut confirmé par la découverte du gonocoque.

Ce qui est certain c'est que « un résultat négatif ne prouve pas que les lésions ne soient pas gonococciques ».

Fromme (1) a fait des expériences nombreuses, successivement avec le vaccin étalon de Reiter et l'arthigon de Brück. Avec le vaccin de Reiter (5 millions de gonocoques pour 1 cc.), il a injecté 80 malades, et a obtenu les résultats suivants:

Réaction positive	Locale	En foyer	Générale
1°) 8 gonorrhées récentes	8	2	0
2°) 60 annexites	53	7	6
3°) 2 métrites gonococciques récentes	2	2	1
4°) 10 malades probablement non gonococ.	6	3	0

Avec l'arthigon de Brück (20 millions de gono. par cc.; injecter un demi cc., puis, si pas de réaction 1 et enfin 1 cc. 5); il eut, sur 50 cas d'annexite probablement gonococcique, presque toujours une réaction locale, 37 réactions générales et 38 réactions en foyer.

Il conclut: avec l'arthigon, une fièvre de 38°, une réaction de foyer un peu forte après 1 cc. sont en faveur d'un

(1) Prakt. Ergebn, Bd. 4, H. 1.

processus gonorrhéique récent des trompes, mais ne sont pas probants.

Heynemann a injecté à 26 malades, infectées ou non par le gonocoque, l'arthigon de Brück, à la dose de un demi-centimètre cube et conclut qu'on ne peut pas établir un diagnostic certain avec ce moyen.

Van der Velde a étudié comparativement la variation de l'index opsonique et l'action de vaccins personnels. Il considère l'emploi de cette méthode diagnostique comme contre-indiquée au cours de la grossesse, dans les suites de couches, et pendant les règles. Dans les gonococcies chroniques, et surtout annexielles, il considère comme probante la coexistence d'une réaction en foyer et d'un abaissement de l'index opsonique; mais il condamne la vaccination diagnostique dans tous les cas de tumeur récente des annexes et dans les processus aigus, la méthode pouvant aggraver le processus, et ne donnant pas de résultats probants, étant donnée la possibilité d'une auto-inoculation. L'auteur ne donne pas de chiffres.

Sternberg (1) et Jelkin ont expérimenté avec les stocks-vaccins de Wright: ils ont injecté 33 millions de gonocoques une première fois, et, s'il ne se produisait pas de réaction, 60 millions dans une seconde séance. Ils ont ainsi injecté 278 femmes présentant des lésions génitales gonococciques diverses. Dans tous les cas où l'on pût constater la présence de gonocoques, il y eut une réaction positive, soit locale, soit de foyer, soit générale: dans les paramétrites, les périmétrites et les annexites, les réactions de foyer ont consisté en tuméfaction, douleur, augmentation de la leucorrhée; phénomènes passagers qui se calmèrent en 2-3 jours, et laissèrent en général une amélioration locale.

---

(1) Gyn. Rundschau, 1912, H. 19.

R. Kôhler (1) n'a expérimenté que sur six cas, et obtint des réactions de foyer positives dans les annexites et les arthrites.

Ciuffo a employé chez de nombreux malades un vaccin de la maison Wellcome, sous forme de cuti-réaction. Il a obtenu en général une réaction plus nette chez les individus atteints de lésions gonococciques : mais ces réactions peuvent se produire aussi chez des individus sains. De plus, assez souvent, il vit des réactions très légères, ou même nulles, chez des sujets qui présentaient des blennorrhagies en cours ou même compliquées.

Il a fait aussi des essais d'intra-dermo-réaction en employant une émulsion filtrée de gonocoques dans le sérum physiologique. Les résultats obtenus ont été aussi incertains.

Dembskaia qui a trouvé constamment positive la réaction de Bordet-Gengou dans les gonococcies confirmées, affirme aussi s'être servie avec avantage des vaccins gonococciques pour confirmer le diagnostic dans des cas chroniques et cliniquement douteux.

Santi a étudié cette intra-dermo-réaction chez 33 malades. Il injectait dans la peau du bras 1/3 à 1/2 cc. de vaccin : 15 femmes ne présentaient pas de gonococcies en cours ; chez ces dernières, une seule fois on n'eut aucune réaction, et sept fois une réaction faible.

Dans six cas de vaginite blennorrhagique, on eut six fois une réaction à la fois plus vive et plus durable que dans les cas précédents.

Dans onze cas de lésion gonococcique fermée, une seule fois la réaction fut peu intense ; dix fois elle fut très vive

---

(1) Wiener Klin. Wochenschr., 1911, n° 45.

et se prolongea longtemps (60 heures). L'auteur conclut: « Chez les malades atteintes de gonococcie aiguë ou chronique, ouverte ou fermée, la réaction fut beaucoup plus intense et plus prolongée que chez les personnes saines...

Mais si l'on veut considérer le côté pratique, c'est-à-dire l'intérêt diagnostique du vaccin, nous pouvons dire malheureusement qu'il ne présente qu'une valeur faible ou nulle, puisque en général tous les individus réagissent plus ou moins. »

En somme, tout ce que nous venons de fournir comme résultats des divers auteurs, peut se résumer ainsi: dans un but diagnostique, on a employé les vaccins antigonococciques de deux façons: soit en injection profonde, de façon à obtenir des réactions de foyer ou générales; soit en injection intradermique, de façon à obtenir des réactions purement locales. Cette dernière méthode (intra-dermo-réaction) n'a donné de résultats valables à aucun auteur, pas plus à Ciuffo qu'à Santi.

Les injections profondes n'ont donné de résultats intéressants qu'à Sternberg: le seul qui ait injecté des doses fortes: 30 à 60 millions de gonocoques tués.

Les choses en étaient là quand Hauser a repris une étude d'ensemble de la question (1).

Il s'est efforcé dans tous les cas soumis à son expérience de préciser avec le plus de certitude possible le diagnostic, soit par la recherche du gonocoque, soit par l'examen clinique approfondi, et surtout par l'interprétation des signes physiques. Dans certains cas, l'opération et même l'examen histologique des pièces permirent de confirmer le diagnostic.

---

(1) *Archiv. für Gyn.*, 1913. Bd. 100. H. 2, p. 337.

Les expériences ont été faites avec le vaccin polyvalent antigonococcique de Reiter A. 10 qui contient de 70 à 100 millions de gonocoques par centimètre cube; vaccin où les gonocoques sont tués non plus par la chaleur, mais par des agents chimiques (solution saline carbolisée).

Les doses injectées ont varié de 1/10 à 3/10 de centimètre cube, c'est-à-dire entre 8-9 et 25-30 millions de gonocoques. Les injections ont été sous-cutanées, le plus souvent dans le haut du bras.

La réaction locale ne commençait à se manifester que de 2 à 5 heures après l'injection, au lieu d'une demi-heure comme le disait Reiter. Elle n'était nette qu'au bout de dix à douze heures en général. Il fallait qu'elle durât au moins ce temps-là pour être considérée comme positive.

La réaction de foyer consistait en douleurs subjectives et objectivement provoquées, et en tuméfaction plus ou moins notable, nettement localisées. Elle se manifestait de trois à douze heures après l'injection, et devait être de courte durée: lorsqu'elle se prolongeait plus de vingt-quatre heures, ou au maximum trente-six heures, c'est que la dose injectée était trop forte.

La réaction générale enfin se manifestait par de la céphalée, de l'asthénie, une sensation vague de malaise, du vertige, des nausées, etc. Quelquefois Hauser a observé un exanthème cutané à éruption miliaire sur un fond hyperhémié. Les irrégularités menstruelles purent être quelquefois considérées comme des « équivalents de réaction ».

Hauser a expérimenté sur 95 femmes. 21 d'entre elles présentaient des lésions sûrement gonococciques: six fois lésions aiguës, sans propagation annexielle, mais avec cystite formant lésion fermée; quinze fois lésions annexielles en foyer clos. Dans tous ces cas, sans exception, la réaction fut positive et nette.

9 femmes présentèrent des lésions sûrement gonococciques : aucune ne réagit positivement. Une seule fit une réaction locale prononcée.

Dans les cas cliniquement douteux, les résultats étaient évidemment plus intéressants encore à étudier.

38 fois on avait affaire à des tumeurs annexielles : il y eut vingt-neuf réactions positives, une douteuse, huit négatives. Pour les huit cas négatifs, les constatations opératoires et l'examen microscopique ont permis cinq fois d'écarter avec certitude l'existence d'une gonococcie ; trois fois le diagnostic resta cliniquement douteux.

Donc, dans les cas où la réaction fut négative, il fut cinq fois prouvé qu'elle était exacte ; il ne fut jamais prouvé qu'elle fut en défaut.

Dans les vingt-neuf cas où la réaction fut positive l'intervention et, surtout, l'examen microscopique (1), confirmèrent vingt-huit fois le diagnostic de lésion gonococcique. Une seule fois, le diagnostic resta hésitant.

Sept fois il s'agissait d'annexites tuberculeuses : deux fois la réaction fut positive ; cinq fois négative. Dans les deux cas positifs, on constata le gonocoque sur des lésions anciennes.

Neuf fois on posa le diagnostic clinique de grossesse tubaire : la réaction fut positive trois fois, négative six. Dans les trois cas où elle fut positive, on trouva des lésions gonococciques associées à la grossesse tubaire ; dans les cas négatifs, on ne put jamais mettre en évidence la nature gonococcique de rares lésions associées.

Six fois on traita des malades présentant de petits kys-

---

(1) Hans Hauser considère comme lésions caractéristiques des gonococcies certains aspects microscopiques précisés par Schridde, et dans le détail desquels nous n'avons pas à rentrer.

tes de l'ovaire: une seule fois la réaction fut positive. Il s'agissait d'une femme présentant associés: un petit kyste ovarique, une grossesse tubaire toute récente, et un processus purulent des trompes.

Quatre fois le diagnostic clinique hésitait entre l'appendicite et la tumeur annexielle: deux fois la réaction fut positive.

Deux cas d'exsudat paramétritique, de nature sûrement non gonococcique furent vaccinés dans un simple but de contrôle, et donnèrent un résultat négatif.

De ces résultats, Hauser tire les conclusions suivantes:

« D'après nos expériences, la vaccination diagnostique, si elle n'est pas un moyen auxiliaire certain, en est un que l'on peut employer; et, si l'on observe un contrôle exact et critique des cas cliniques, elle fournit un moyen de diagnostic différentiel assez sûr ».

Ces résultats de Hauser sont à rapprocher de ceux de Sternberg. Ces deux auteurs sont les seuls qui attribuent à la vaccination une réelle valeur diagnostique, d'après des expériences nombreuses et concluantes. Mais ils sont aussi les seuls à avoir employé des vaccins à dose massive, injectant de 10 à 30 millions de gonocoques.

Pour pouvoir user de ces doses formidables, il faut avoir affaire à un vaccin réellement peu toxique. De fait, Hauser remarque que, malgré les doses aussi fortes, il n'a jamais observé les phénomènes généraux tapageurs, avec hyperthermie, que signalent les autres auteurs, Fromme en particulier, avec des doses bien moindres d'Arthigon.

Nous pouvons donc conclure que la vaccination est un bon moyen de diagnostic, à la condition que l'on puisse employer des doses massives de vaccin. On voit donc, en dernière analyse, que la question revient à trouver un vaccin aussi peu toxique que possible, permettant l'injection

inoffensive de fortes doses. L'*atoxicité*, tant au point de vue diagnostique qu'au point de vue thérapeutique, est donc la qualité primordiale exigée d'un vaccin.

Le nouveau vaccin atoxique préconisé par Nicolle et Blaizot, semble, à ce point de vue, devoir être le vaccin idéal. Malheureusement, aucune expérience, à notre connaissance, n'a encore été tentée en vue de la détermination de sa valeur diagnostique.

CHAPITRE III

LA VACCINATION THÉRAPEUTIQUE

La vaccinothérapie antigonococcique a pour but, étant donné un malade infecté par le gonocoque, de susciter chez lui la formation plus abondante d'anticorps spécifiques par l'injection d'antigènes non nocifs : gonocoques tués, et, de ce fait, non virulents.

Nous avons longuement insisté, dans notre chapitre I, sur les notions théoriques que Wright a bien mises en lumière, et qui sont à la base de cette méthode. Nous n'y reviendrons pas.

Les vaccins, qui ont été successivement employés, sont nombreux. Nous devons étudier, séparément pour chacun d'eux leurs caractéristiques de composition, leurs techniques d'application, et leurs résultats : ce que nous aurons à dire de chacun d'eux pouvant ne pas s'appliquer aux autres.

Nous étudierons successivement : les vieux vaccins préparés suivant les principes de la théorie opsonique (Wright) : l'Arthigon de Brück, et le vaccin A. 10 de Reiter, en particulier, qui sont les plus employés. Viendront ensuite les vaccins tout récents : vaccin sensibilisé de Besredka-Cruveilher ; et vaccin atoxique, de Nicolle et Blaizot.

1° *Vaccins de Wright*

Il est des vaccins autogènes, préparés avec les microbes même du malade. La difficulté de culture des gonocoques et de préparation des vaccins sont un obstacle à la généralisation de leur emploi.

Les stock-vaccins sont préparés avec des microbes empruntés à des cultures souches : Arthigon de Brück.

Les vaccins polyvalents sont obtenus par le mélange de plusieurs races de gonocoques (jusqu'à 10), de façon à éliminer pour le gonocoque, ainsi que Marmorek a tenté de le faire pour le streptocoque, l'influence de la spécificité des races : vaccin de Reiter.

La mort du gonocoque dans ces vaccins est obtenue par des procédés variables. Le vaccin de Brück est stérilisé par le chauffage à 60° pendant une heure. Il est additionné de lysol pour le préserver de toute altération. Mauté le chauffe à deux reprises pendant une heure à 56°. Le même auteur a employé d'autres vaccins stérilisés par l'addition d'une solution d'acide phénique à 0,5 0/0. Maurice Renaud, tout récemment, a stérilisé ses vaccins par les rayons ultra-violets. Le vaccin A.10 de Reiter est stérilisé par dilution dans une solution saline carbolisée.

Avant l'usage, la stérilité du vaccin doit être vérifiée par l'inoculation au cobaye. Cette vérification est faite par les fabricants avant la distribution en ampoules scellées.

Reste à doser le vaccin, c'est-à-dire à déterminer le nombre de gonocoques contenus dans un centimètre cube. Dans ce but, on mélange 10 parties de vaccin et une partie de sang normal. On dilue. On étale sur lame. On colore après séchage et fixation, et les gonocoques sont comptés par

rapport aux hématies. Etant donné qu'il y a cinq millions d'hématies par millimètre cube, si l'on trouve deux gonocoques par 100 hématies, le vaccin considéré contient 10 millions de gonocoques par centimètre cube. L'arthigon de Brück contient 20 millions de gonocoques par centimètre cube. L'ancien vaccin étalon de Reiter en contient 5 millions; son nouveau vaccin polyvalent A.10 en contient 100 millions.

Au point de vue technique, l'injection doit être faite dans le tissu cellulaire sous-cutané; soit au bras (Hauser), soit dans le pannicule adipeux abdominal. Les injections intraveineuses doivent être rigoureusement proscrites : elles peuvent donner lieu à des accidents graves, et Hauser insiste beaucoup sur leur danger. « Elles peuvent, dit-il, provoquer des accidents graves d'anaphylaxie à cause des albumines étrangères, en quantité faible, mais existantes, que les vaccins contiennent. »

Les injections seront répétées à des intervalles de 2 à 10 jours. Une injection ne devra être pratiquée que lorsque la phase négative due à la précédente sera entièrement terminée, et que la phase positive ultérieure sera elle-même sur son déclin. On peut juger du moment opportun de deux façons :

Théoriquement, en suivant les variations de l'index opsonique, qui, après l'inoculation, baisse, puis remonte. Il faut injecter quand il recommence à baisser.

Cliniquement, quand les phénomènes de réaction allergique sont entièrement disparus.

C'est en général au seul examen clinique que l'on a recours pour déterminer l'intervalle entre deux injections. Cet intervalle est d'autant plus court que la lésion est plus chronique.

La dose utilisée varie essentiellement: suivant les au-

teurs, suivant le vaccin, suivant les réactions individuelles, on a injecté de 1 à 200 millions de gonocoques. On fait des injections de quantités progressivement croissantes chez le même individu.

Pour déterminer la dose à injecter, dans chaque cas particulier, on peut se baser sur les réactions humorales : index opsonique. En général, on se contente d'examiner cliniquement le malade. « Pour injecter la dose convenable au moment opportun, l'expérience de la méthode est le meilleur professeur » (Mauté).

Résultats thérapeutiques. — La première application de la vaccinothérapie chez la femme fut faite par Buttler et Long dans douze, puis vingt-cinq cas de vulvo-vaginite des petites filles (de 1 an et demi à 11 ans). L'index opsonique durant le traitement fut déterminé tous les deux jours. Les auteurs ont trouvé, avant le traitement, dans les cas chroniques, l'index opsonique en général au-dessous de la normale, quelquefois normal ou légèrement augmenté.

Au début de leurs essais, ils n'ont jamais employé des doses supérieures à 1 ou 2 millions de gonocoques. Plus tard, ils sont allés jusqu'à 100 millions. Ils ont constamment observé une réaction locale assez vive. Une seule fois, après une injection de 50 millions de cocci, ils ont rencontré une réaction générale assez intense, avec température à 39°5.

Dans douze cas de vaginite aiguë, ils eurent neuf guérisons qui survinrent en moyenne en quarante-trois jours. Dans treize cas de vulvo-vaginite chronique, ils obtinrent onze guérisons en trente-neuf jours. Les résultats furent bien meilleurs que ceux fournis aux mêmes auteurs par un traitement ordinaire purement local.

Presque immédiatement après Buttler et Long, Chur-

chill et Soper ont employé la vaccinothérapie dans dix-sept cas de vulvo-vaginite. Ils injectaient chez les enfants de cinq à dix ans, 120 millions; chez les plus jeunes (au-dessous de cinq ans), 60 à 80 millions de cocci. Sur les 17 cas, dix guérirent, sept ne furent pas influencés: la durée du traitement fut en moyenne de dix-neuf jours. La rapidité des résultats obtenus serait due, d'après les auteurs, à ce qu'ils employaient des cultures plus vieilles que celles de Buttler et Long.

Aronstam a obtenu des guérisons rapides de vaginites dans tous les cas aigus. La durée du traitement ne dépassa jamais quatre semaines. Aucun autre traitement local ou général ne fut nécessaire.

Tuttle rapporte un cas assez grave de pyosalpinx guéri avec le vaccin antigonococcique.

Hamilton, pour démontrer la valeur de la vaccinothérapie, établit une comparaison entre les cas de vulvo-vaginites traités par lui au cours des trois dernières années précédant son travail: il a soigné 344 cas; 260 par le traitement ordinaire, 84 par la vaccinothérapie. Des 260 premiers, 158 guérirent, soit 60 0/0, et la durée moyenne du traitement fut de dix mois. Parmi les 84 derniers, 76, soit 90 0/0 guérirent en un temps qui ne dépassa pas deux mois.

Dombskaia a employé le vaccin dans des cas d'endométrites et de vieilles pelvi-péritonites. Elle a vu, immédiatement après l'injection, la douleur augmenter, et la sécrétion devenir plus abondante. Ces phénomènes, d'ailleurs, s'atténuaient rapidement: la sécrétion vaginale devenait plus fluide, les adhérences péri-utérines s'assouplissaient, et l'utérus se mobilisait.

Friedländer et Reiter ont communiqué les résultats de leurs expériences au Congrès de Berlin en juillet 1910. Ils employaient le premier vaccin de Reiter (5 millions de

cocci par cc.) et à doses faibles. Ils commençaient par 0 cc. 4 et augmentaient progressivement jusqu'à 1 centimètre cube. Ils ont soigné, en gynécologie, une annexite gonococcique qui fut favorablement influencée, et une bartholinite qui le fut moins.

Schindler (1) conclut de nombreuses expériences cliniques, que les injections massives à la Brück sont plus actives que les petites injections répétées à la Wright. De plus, il est d'avis que la vaccinothérapie n'est active que dans des lésions en foyer fermé. « Dans ces dernières, dit-il, la vaccinothérapie aurait un avenir certain. »

Une longue discussion à la suite de ces travaux s'était engagée entre Schindler d'une part, et d'autre part Reiter et Friedländer. Nous n'entrerons pas dans les détails de cette polémique, qui ne fut d'ailleurs pas toujours courtoise. Ces trois auteurs ne furent d'accord que sur un point : la nécessité qu'il y avait d'employer un vaccin énergique, comme celui de Brück, ou le A.10 de Reiter.

Heinsius est partisan des doses moyennes. Il emploie l'ancien vaccin de Reiter (5 millions par cc.) dans dix cas : huit annexites gonococciques, la plupart légères ; un cas de métrite, et une vulvite avec bartholinite. Il injecte au début 2/10 de cc. et augmente chaque 4-6 jours de 1/10 à 2/10 de cc. jusqu'à atteindre 1 cc., dose maxima. Dans les huit cas d'annexites, il eut six guérisons seulement, en un temps variant de quatre à huit semaines, et d'ailleurs avec association d'un traitement local. La métrite fut favorablement influencée, la vaginite avec bartholinite ne le fut pas du tout.

Devant de tels résultats, Heinsius ne se montre pas très

---

(1) Berliner Klinik. Wochenschr., 1910, n° 31.

satisfait de la méthode, et il insiste sur la prudence avec laquelle il crut devoir, en gynécologie, attribuer la guérison à tel ou tel traitement : le simple repos au lit, la médication locale peuvent avoir suffi à amener les guérisons observées, d'ailleurs aussi spontanément possibles.

Van der Velde a toujours appliqué la vaccinothérapie sous le contrôle régulier de l'index opsonique. Il a soigné des formes de blennorrhagie chronique des muqueuses chez la femme, et, dans ces formes rebelles à tous les traitements locaux, il a obtenu des guérisons complètes et définitives.

Fromme et Colmann ont traité 80 malades, dont 45 pyosalpinx de nature sûrement gonococcique. Ils employaient le premier vaccin de Reiter (5 millions par cc.). On espaçait les injections de cinq ou six jours au moins, et même davantage, s'il y avait une élévation thermique. Les doses étaient faibles et lentement augmentées.

Ces auteurs ont observé des réactions locales et de foyer assez fortes au début, et quelquefois même accompagnées de réaction générale. Ces phénomènes s'atténuaient lors des injections suivantes.

Dans les cas de gonococcies ouvertes des muqueuses, (urèthre, vagin, utérus) les résultats furent constamment nuls. Dans les cas de pyosalpinx, lésions en foyers clos, les résultats furent meilleurs : subjectivement, la douleur surtout était influencée ; objectivement, dit Fromme, on ne peut pas exiger que le vaccin fasse disparaître les vieilles formations fibreuses péri-annexielles.

Sur les 45 pyosalpinx traités ils observèrent :

Une guérison complète, subjective et objective	dans 10 cas...	22,2 %.
Une amélioration considérable	dans 19 cas...	42,2 %.
Une amélioration légère	dans 6 cas...	13,3 %.
Un échec complet	dans 10 cas...	22,2 %.

Schmitt, employant tantôt l'arthigon de Brück, tantôt le premier vaccin de Reiter, aurait guéri 50 0/0 de ses métrites cervicales.

Slingenberg (1) emploie un vaccin polyvalent qu'il prépare lui-même : il fait deux dilutions, respectivement à 5 et à 100 millions de gonocoques par centimètre cube. Il commence par injecter un demi-million, puis augmente chaque deux jours, espaçant les injections si la température s'élève de plus de 1°.

D'après lui, les lésions ouvertes sont les moins favorables à a vaccinothérapie, car, étant superficielles, elles sont peuplées de gonocoques qui, même opsonisés, sont difficilemen atteints par les leucocytes. Les tumeurs gonococciques chroniques des annexes fournissent par contre à la vaccinothérapie un champ d'action particulièrement fertile.

Il nsiste aussi sur l'action tonique du vaccin : les troubles subjectifs, les malaises disparaissent ; l'état général s'améliore, le poids augmente.

Sernberg et Jelkin injectent des doses plus fortes : 20 à 200 millions de cocci. Ils ont traité 278 malades dont 200 avaient des lésions gonococciques dûment vérifiées, et parmi elles 163 cas de salpingo-ovarite et de paramétrite.

Dans 142 cas, on obtint des résultats satisfaisants, aussi bien au point de vue subjectif qu'objectif. Le traitement dura de 3 à 18 semaines et nécessita de 5 à 36 injections.

Terebinskaja et Popowa par contre, dans 13 annexites sûrement gonococciques n'observèrent pas un seul succès.

Santi a soigné par l'arthigon de Brück trois cas de pelvipéritonites, dont un avec annexite. Il a fait de trois à cinq

---

(1) Archiv. für Gyn. Bd. 96, H. 2, p. 344.

injections de doses variant de 1 à 2 cc., et obtint trois fois des résultats nuls. Il les explique par la fréquence des infections mixtes : « La fréquence des lésions génitales de la femme qui ne sont pas dues au seul gonocoque, explique l'absence de résultats positifs fournis par la vaccinothérapie, vaccinothérapie qui pourra se trouver en défaut dans un grand nombre de lésions gynécologiques (1) ».

Hans Hauser (2) a traité 23 femmes : 18 présentaient des annexites plus ou moins graves ; trois avaient des métrites du col et du corps ; une présentait une cystite avec vaginite et légère pelvipéritonite ; une autre souffrait d'une bartholinite, et une dernière faisait une mono-arthrite gonococcique du pied.

Dans tous les cas il a employé le nouveau vaccin de Reiter A.10 (70 à 100 millions par cc.).

Il a fait des injections de 0 cc. 3, soit 30 millions de gonocoques, dose qui fut toujours bien supportée, à condition de ne jamais être administrée en période négative, ou chez des malades présentant de la fièvre, ou au cours des menstrues. Nous avons insisté (pages 44 et 46) sur les réactions locales, en foyer, ou générale, que produisent ces doses à propos de la vaccinothérapie diagnostique.

Dans les dix-huit cas d'annexite, même lorsqu'il y avait de volumineuses néoformations fibreuses rendant impossible la *restitutio ad integrum*, il obtint des améliorations notables, tant subjectivement qu'objectivement. Il obtint surtout une action favorable sur l'état général : cessation des troubles subjectifs ; augmentation de poids.

---

(1) Santi. *Bulletin de la Société toscane d'obtétrique et de gynécologie*. Mai 1911.

(2) Hauser. Archiv. fur Gyn. Bd. 100. H. 2 p. 377.

Les résultats peuvent se résumer ainsi :

Guérison complète, object. et subject.....	29 0/0
Amélioration notable, object. et subject.....	52 0/0

En somme, résultats favorables dans 80 0/0 des cas.

Si nous résumons, sous forme de tableau, les principales statistiques des divers auteurs, nous trouvons :

Tumeurs annexielles	Guérisons	Améliorations	Résultats favorables
Heinsius (Vaccin de Reiter-Wright)..	22 %		80 %.
Fromme et Colmann (Reiter-Wright).	22,2 %	42,2 %	64,4 %.
— (Arthigon)			50 %.
Dembskaja (100 millions par cmc)...	50 %		
Sternberg et Jelkin (id.)			87 %.
Hauser (30 millions par cmc).....	29 %	53 %	82 %.
En moyenne.....			70 %.

Nous pouvons donc conclure que, avec les anciens vaccins :

1° Dans les lésions gonococciques ouvertes des muqueuses : urèthre, vagin, utérus, les résultats sont très inconstants ;

2° Dans les lésions fermées des annexes (pyosalpinx), les résultats sont particulièrement favorables : dans les cas récents et sans fièvre, la vaccinothérapie donne en moyenne 50 0/0 de guérisons, soit 10 à 20 0/0 de plus que toute autre méthode (Hauser) ;

3° Les lésions anciennes avec fortes proliférations conjonctives ne sont pas susceptibles de *restitutio ad integrum* ;

4° Dans les cas aigus avec fièvre, la vaccinothérapie est contre-indiquée ;

5° A condition de tenir compte des contre-indications

(fièvre, menstrues), et d'élever prudemment les doses, la médication est inoffensive.

2° *Nouveaux vaccins*

Nous serons plus brefs au sujet de ces derniers vaccins qu'au sujet des vaccins allemands à la Wright. De découverte toute récente, ils ont donné quelques beaux succès, mais des cas d'échec furent nombreux. Le temps n'a pas permis encore aux résultats de se classer et de fournir des conclusions fermes.

a) *Vaccin sensibilisé vivant de Besredka.* — Nous avons déjà donné, dans notre chapitre I, les caractéristiques de ce vaccin. Nous avons montré en quoi il différait des vaccins de Wright : ces derniers, composés de bacilles tués et plus ou moins autolysés, n'ont fatalement plus les mêmes facultés immunisantes que des bacilles encore vivants. De plus, dans les vaccins de Besredka, l'antitoxine fixée sur les cocci en ayant neutralisé la toxine, le vaccin se trouve, de ce fait, atoxique.

Les vaccins de Besredka sont, en général, préparés avec des cultures souches de gonocoques (cultures de l'Institut Pasteur).

Cruveilher, actuellement, étudie l'action de vaccins préparés avec les gonocoques du malade même.

Au point de vue technique, il faut, comme pour les autres vaccins, pratiquer des injections répétées et à des doses croissantes. Cruveilher espace les injections de deux à cinq jours suivant les réactions produites. Il en fait successivement un nombre variable suivant la rapidité d'action : cinq à sept.

Au point de vue résultats, le vaccin sensibilisé semble se montrer assez efficace, surtout, comme le vaccin de Wright, contre les infections en foyer clos. Netter conclut qu'il est beaucoup plus efficace contre les arthrites, les infections générales septico-pyohémiques et les orchites, que contre les uréthrites et les vulvo-vaginites.

Nous sommes donc en droit de supposer qu'au point de vue gynécologique, qui nous intéresse, les localisations annexielles, les pyosalpinx seront beaucoup plus influencés que les suppurations des muqueuses utérine ou vaginale. Les très rares résultats publiés confirment cette hypothèse.

Cruveilher a appliqué sa méthode de vaccinothérapie à deux femmes présentant des métrites avec annexites: ses résultats furent très démonstratifs par la rapidité des guérisons obtenues. Deux injections dans un premier cas, quatre dans un second jugèrent l'affection et fournirent une guérison complète.

Netter, par contre, ayant employé les vaccins sensibilisés chez une fillette qui présentait à la fois une vulvo-vaginite grave et des complications articulaires, vit ces dernières céder rapidement et entièrement au traitement, tandis que la vulvo-vaginite n'était nullement influencée.

D'ailleurs, il n'est pas absolument vérifié par les faits que ce vaccin sensibilisé fût réellement atoxique, comme le croyait Besredka. S'il n'a jamais provoqué d'accident inquiétant, il éveille cependant des réactions quelquefois assez vives que l'on peut, comme pour le vaccin opsonisant, classer en trois groupes:

Réaction locale: le plus souvent, le lendemain de la piqûre, à son niveau, plaque d'érythème diffus, avec douleur sourde, pouvant dans certains cas devenir assez pénible. Ces phénomènes disparaissent en général en quarante-huit heures.

Réaction en foyer qui n'a pas été spécialement étudiée.

Réaction générale dont Cruveilher a donné une bonne description : quatre à six heures après la piqûre, surviennent une sensation générale de malaise, avec hyperthermie, frissons, sueurs. L'intensité des réactions n'est pas toujours en rapport avec la dose injectée.

b) *Vaccin de Nicolle et Blaizot.* — Ce reste de toxicité a poussé Nicolle et Blaizot à préparer un vaccin qui soit vraiment atoxique.

Il ne semble pas d'ailleurs qu'ils y soient absolument parvenus.

« Si le vaccin de Nicolle, dit Chaurand, ne produit aucun trouble anaphylactique, il n'est pas exempt de toute réaction. Nous pouvons classer celles-ci en deux ordres : locales et générales » (1).

Comme complications *locales*, on a signalé surtout de la douleur, de la tuméfaction, de l'érythème. Ces phénomènes sont quelquefois assez vifs, et chez une malade de M. le professeur Vedel, la douleur fut si vive qu'il fut assez difficile de faire accepter les injections suivantes. On ne sait exactement à quoi attribuer ces douleurs. Il semble d'ailleurs que les derniers vaccins livrés par l'Institut Pasteur de Tunis aient été plus douloureux que les premiers, « sans que rien n'ait été changé à leur préparation ». On n'a jamais observé de suppuration.

Les réactions *générales* consistent surtout en malaises, hyperthermie, céphalée. Le vaccin, dit Livon, « ne détermine chez aucun malade de la courbature ou une réaction

(1) Chaurand. *Thèse de Montpellier*, mars 1914, p. 176.

générale ». Ceci est exagéré, et, le plus qu'on puisse dire, c'est que cette réaction est légère, n'empêchant pas les malades, dit Chaurand, de continuer leur occupation.

Encore ceci n'est-il vrai que pour les injections intra-musculaires ou sous-cutanées. Quand on emploie la voie intra-veineuse, il y a des réactions parfois violentes: il faudrait, dans ces cas-là, diminuer la dose à injecter.

Au point de vue technique, nous aurons à considérer: 1° la *dose;* 2° la *voie* d'introduction; 3° le *nombre* d'injections.

« La dose vaccinale, dit Nicolle, est d'un demi-centimètre cube. En raison de la causticité légère du liquide fluoré, nous conseillons de diluer le vaccin au moment de son emploi dans un centimètre cube de sérum physiologique. »

Si l'on choisissait la voie intra-veineuse, il faudrait diminuer la dose à injecter. Un demi-centimètre cube pouvant provoquer des phénomènes généraux graves, on devrait commencer par II gouttes, puis IV ».

On peut hésiter, comme voie d'administration, entre la voie intra-musculaire et la voie sous-cutanée. Nicolle conseille de préférence la voie intra-musculaire qui expose moins aux phénomènes douloureux locaux. On peut dans quelques cas, employer la voie intra-veineuse, mais à la condition expresse de diminuer la dose à injecter: « La voie intra-veineuse, complètement indolore, nous paraît devoir être réservée aux cas d'urgence, dans une septicémie, par exemple. »

Le nombre d'injections nécessaires avait été, au début, fixé à trois ou quatre, par Nicolle. Il a augmenté un peu aujourd'hui; et, en général, on peut faire autant d'injections qu'il est nécessaire (onze dans le cas de Lenglet).

Les résultats fournis sont encore peu nombreux. Chau-

rand (1) rassemble onze observations inédites, dont quatre annexites uni ou bi-latérales; deux métro-annexites; une annexite ou pelvi-péritonite, une métrite, deux infections aiguës de l'urèthre, de l'utérus et des trompes, une métrite. Il obtient trois guérisons et cinq améliorations.

Livon, de Marseille, écrit: « Il nous a été donné d'observer d'heureux résultats chez les femmes atteintes de métrite et de salpingite ».

Bar et Lequeux (2) ont soigné deux salpingites doubles qui guérissent, l'une en quatre injections, l'autre en cinq; une péri-métro-annexite qui, après échec du traitement ordinaire, s'améliore en huit injections de façon très notable. Une volumineuse salpingite double avec pelvi-péritonite est amenée en trois injections au simple état de petit pyosalpinx droit.

Sauvage, par contre, a traité inutilement par le sérum une fillette de huit ans, qui, à la suite d'une vulvo-vaginite grave, avait fait une annexite avec réaction péritonéale violente. Cinq injections n'amenèrent aucune amélioration.

Personnellement, nous rapportons les observations suivantes.

Observation Première

Due à l'obligeance de M. le professeur de Rouville
(Clynique gynécologique de l'Hôpital Suburbain de Montpellier)

Blennorragie aiguë. — Annexite

G... Gabrielle, 23 ans, Montpellier, entre le 6 mai, pour douleurs dans le bas-ventre datant de quinze jours.

Antécédents génitaux: réglée à 19 ans, avec quelques

(1) Chaurand. Thèse de Montpellier, mars 1914. Observations 211 à 220.

(2) Soc. d'obst. et de gyn. de Paris, déc. 1913.

légers troubles. Règles moyennement abondantes, non douloureuses, durant quatre jours.

Pas d'accouchement; pas de fausse couche; pas de forte hémorragie.

Mariée depuis trois semaines.

Antécédents généraux: bonne santé habituelle. Rien aux différents appareils. Un peu de constipation.

Le début de la maladie actuelle remonte à quinze jours, huit jours par conséquent après le mariage. La malade a éprouvé des douleurs assez vives dans le bas-ventre et continues. La miction est douloureuse, surtout après une fatigue quelconque. La malade est obligée de garder le lit. Ni pollakiurie, ni polyurie.

Pertes blanches abondantes; pas de métrorragies.

Rien de particulier aux autres appareils.

A l'examen, l'abdomen paraît normal par la seule inspection. La palpation met en évidence de la douleur à la pression de la région sus-pubienne.

Le toucher est très douloureux: l'examen aux valves est même impossible. On peut noter des pertes blanches abondantes, ainsi qu'un écoulement blanchâtre de l'urèthre.

Rien aux zones annexielles.

Le col est gros: on sent dans le Douglas, une grosse masse douloureuse à la pression, qui refoule l'utérus en avant.

D'une façon générale, le toucher est très difficile, et gêné par la vive douleur qu'il provoque.

Traitement : injections vaginales chaudes, lavements chauds; compresses de Prietznitz.

Le 6 mai, on commence les injections de vaccin de Nicolle.

Les injections sont pratiquées dans la fesse, une tous les jours, jusqu'au 8.. Après ces trois premières piqûres quo-

tidiennes, les injections sont séparées par un intervalle de deux jours. La malade reçoit en tout sept piqûres, *sans aucune réaction.*

Le 9 mai, le toucher est bien moins douloureux. Les douleurs spontanées sont moins vives, et la malade peut bien reposer.

Le 17 mai, on trouve au toucher la masse dans le Douglas encore douloureuse, mais très diminuée de volume.

A gauche du Douglas, petit corps dépressible particulièrement douloureux, à la limite du cul-de-sac latéral gauche et du Douglas.

A droite, le cul-de-sac latéral est très dépressible: les doigts vaginaux et abdominaux se rejoignent. Le cul-de-sac latéral gauche est rempli par une masse dure, immobile, s'étendant des parties latérales gauches de l'isthme, jusqu'à l'extrémité de la cavité pelvienne latérale gauche. La main abdominale placée dans la fosse iliaque gauche sent l'extrémité supérieure de cette tumeur à trois travers de doigts au-dessus de la branche horizontale du pubis.

Le cul-de-sac antérieur est libre, et sa pression non douloureuse. La pression sur la vessie est également indolore.

On ne peut arriver à sentir l'utérus par la voie abdominale antérieure. Il est certainement immobile, car rien ne remue dans l'abdomen à l'essai de mobilisation du col, lui-même immobile.

22 mai: pas d'amélioration.

3 juin: utérus parfaitement mobile, en position normale. Le Douglas est complètement libre. Rien dans le cul-de-sac latéral droit.

Dans le cul-de-sac latéral gauche, petit noyau induré, mais tout à fait minime.

Pas de douleur, ni spontanée, ni provoquée.

La malade sort le 3 juin, ravie, et en très bon état.

Cette observation est remarquable par l'absence de toute réaction thermique consécutivement aux injections. Elle met en évidence l'action puissante du vaccin sur les douleurs, et son efficacité est manifeste dans ce cas aigu et récent d'annexite blennorrhagique.

Observation II

Due à l'obligeance de M. le professeur Vedel
(Clinique des maladies syphilitiques et cutanées de l'Hôpital Suburbain de Montpellier. — Observateur : M. Blouquier)

Vulvo vaginite blennorrhagique

D... Gabrielle, 13 ans et demi, entre le 18 novembre 1913 pour un écoulement vaginal peu abondant, ayant déterminé un érythème au niveau de la face interne des cuisses, s'accompagnant d'une sensation de cuisson assez vive.

Antécédents héréditaires : père en bonne santé; deux frères également en bonne santé; la mère est morte; elle se serait mariée trois fois, et aurait eu, du père de la malade en question, un autre enfant mort en bas âge.

Antécédents personnels : la malade aurait eu la fièvre typhoïde, et la coqueluche, mais elle ne se rappelle pas à quel âge.

A l'âge de 8 ans et demi, époque de la mort de sa mère, la fillette aurait été violée : il s'ensuivit un écoulement vaginal qui a duré jusqu'à son entrée dans le service de M. le professeur Vedel.

A 9 ans, on donna à la petite malade des injections vaginales à l'extrait de saturne.

En novembre 1912, à l'âge de 12 ans et demi, quatre ans après le viol par conséquent, la fillette est entrée dans le

service de M. le professeur Baumel, où, pendant trois mois, lui furent administrées quotidiennement des injections au permanganate de potasse.

Au bout de ces trois mois, l'enfant sortit et alla au couvent, mais les pertes persistant, elle ne tarda pas à rentrer, trois mois plus tard, à la Clinique des maladies des enfants. Les injections au permanganate furent reprises pendant quatre nouveaux mois, au bout desquels l'enfant ressortit et ne se soigna plus, jusqu'à son arrivée dans le service de M. le professeur Vedel.

A l'examen, on constate un *écoulement* purulent abondant, et des *ulcérations*, de la grandeur d'une pièce de 50 centimes, au niveau de la grande lèvre gauche.

La petite malade présente, en outre, des symptômes de *cystite*, et se plaint de son ventre, dans la région de la trompe droite. Au toucher, les culs-de-sac sont libres. La palpation combinée provoque de la douleur.

Rien aux autres appareils.

Le 19 novembre 1913, examen microscopique des réactions : quelques gonocoques ; nombreux colibacilles.

Traitement : on institue un traitement local soigneux : instillations, trois fois par jour, dans la vessie et le vagin, d'une solution de nitrate d'argent au cinquantième. En même temps, injections au permanganate de potasse. Le soir, au coucher, on met au fond du vagin un ovule d'ichtyol. Prietznitz.

L'état local ne s'améliorant pas, on se décide, au début de février 1914, à essayer la vaccination antigonococcique à l'aide du vaccin de Nicolle. Huit piqûres ont été faites, en tout, à raison d'une piqûre tous les deux jours.

Les quatre premières piqûres se sont accompagnées chacune d'une légère réaction thermique : 37°6 à 38°.

Après la quatrième piqûre, l'amélioration se dessine :

l'enfant déclare pouvoir courir sans que son ventre lui fasse mal, chose qu'elle ne pouvait pas faire avant.

Le 22 février 1914, l'examen microscopique des quelques rares sécrétions ne montre plus aucun gonocoque ; à peine quelques colibacilles très rares.

A la fin du mois de février, les douleurs ont entièrement disparu ; les pertes se sont taries, et on ne voit plus trace des érosions vulvaires. La malade quitte le service en excellent état.

Cette observation est typique, en ce sens qu'elle montre que des lésions ayant résisté plus de cinq ans à divers traitements locaux, ont entièrement disparu en trois semaines par l'emploi du vaccin antigonococcique.

Malgré l'ancienneté de l'infection, on peut penser que ce succès est dû à ce que les lésions étaient restées encore capables de réagir, et que l'action du vaccin, en l'absence de tout processus scléreux, a pu se manifester entière et bienfaisante.

Observation III

Due à l'obligeance de M. le professeur Vedel
(Clinique des maladies syphilitiques et cutanées de l'Hôpital Suburbain de Montpellier. — Observateur : M. Roux)

Métrite. — Annexite.

L... Léa, 18 ans, entre le 5 janvier pour un écoulement vaginal remontant à un an et demi, avec douleurs dans le bas-ventre.

Antécédents héréditaires : père mort à 45 ans, d'une pneumonie ; trois sœurs bien portantes.

Antécédents personnels : rien de particulier ; normalement réglée depuis l'âge de 17 ans.

La malade prétend n'avoir pas eu de relation, il y a un an et demi, vers l'époque d'apparition de l'écoulement (?)

Au bout de six mois, après une tentative de coït, la malade s'est aperçue qu'elle présentait une grosseur sur le bord de la grande lèvre gauche : bartholinite.

Etat actuel : les pertes blanches et les douleurs dans le bas-ventre persistent depuis un an et demi. La malade ne souffre pas en urinant.

Depuis le 5 janvier, la malade est soumise à des pansements vaginaux et à des cautérisations intra-cervicales.

Au 1er mai, la malade souffre toujours, surtout avant l'apparition des règles, qui présentent un retard de huit jours. Après ce temps, elle évacue un caillot très noir et d'odeur très fétide, et les règles suivent leur cours normal.

Examinée par M. le professeur de Rouville, il conclut à une annexite bilatérale.

Un essai de cathétérisme du col utérin, tenté dans le but de drainer l'utérus, montre que ce dernier n'est pas perméable : il est impossible de placer une laminaire : cela expliquerait le retard des règles par rétention utérine.

A la fin du mois d'avril, on commence une série d'injections de vaccin de Nicolle.

Dix injections de 1 cc. sont pratiquées en tout, à raison de trois par semaine. Un peu de réaction douloureuse au point de l'injection. La malade se sent légèrement soulagée, mais l'état local persiste. M. le professeur de Rouville qui la revoit après ce traitement ne trouve pas grande modification.

Pendant ce traitement, les pansements vaginaux et les cautérisations endo-cervicales sont régulièrement pratiquées (tous les deux jours) et continuées jusqu'à aujourd'hui, 13 juin. M. le professeur de Rouville la revoit une troisième fois, et nous communique le résultat suivant de son examen :

Col petit ; l'orifice du museau de tanche est circulaire.

Utérus très douloureux à la mobilisation.

Rien dans le cul-de-sac antérieur. Pas de douleur à la pression.

Dans le cul-de-sac droit, on saisit un *gros ovaire sclérokystique, mobile, très douloureux.*

Le cul-de-sac postérieur est souple et non douloureux. Dans le cul-de-sac gauche, on sent un petit cordon, qui peut être la trompe...

Cette observation contraste avec les précédentes par la faiblesse des résultats obtenus. Les douleurs spontanées semblent avoir légèrement diminué, sinon entièrement. On pourrait attribuer cette pauvreté des résultats thérapeutiques au processus de sclérose (très net au niveau de l'ovaire droit) qui, isolant les lésions du milieu humoral, aurait empêché toute influence locale du vaccin.

Observation IV

Due à M. le prof. de Rouville, à la clinique gynécologique de l'Hôpital Suburbain

Annexite double

C... Rose, 17 ans, entre le 8 juin pour douleurs dans le ventre et pertes blanches depuis un mois.

Antécédents généraux : rien de particulier.

Antécédents génitaux : réglée à 14 ans sans troubles ; règles régulières, peu abondantes, durant trois ou quatre jours, non douloureuses. Pas d'accouchement ; pas d'avortement ; pas de forte hémorragie.

Début le 12 mai par des symptômes de blennorrhagie aiguë (mictions douloureuses : pertes jaunâtres). La malade entre le 14 dans le service de M. le professeur Vedel. Huit jours après, douleurs vives dans le bas-ventre, du côté des zones annexielles. Pertes blanches plus abondantes. Pas de métrorragie. Pas de vomissement. Insomnie avec cris de

douleur. La température monte à 39°4. Injections chaudes. Prietznitz.

La malade entre le 8 juin dans le service de M. le professeur de Rouville. Elle se plaint de douleurs légères des deux côtés du bas-ventre. Ni pertes blanches, ni métrorragie. Pas d'insomnie.

Rien aux autres appareils.

Le palper provoque une douleur très vive aux deux zones annexielles. L'abdomen est souple. A l'examen : pus dans le vagin (examen bactériologique : pas de gonocoques).

Col normal, petit, avec une larme purulente. L'utérus est immobile : son fond est englobé dans des adhérences.

Dans le cul-de-sac latéral droit, trompe grosse comme le pouce, adhérente, se recourbant en arrière dans le Douglas.

Du côté gauche, mêmes lésions. Trompe un peu plus petite. Dans le Douglas, on sent l'extrémité des trompes, adhérentes.

Le 11 juin, on commence une série d'injections de vaccin de Nicolle, renouvelées tous les deux jours.

Le 15 juin, la malade a reçu deux piqûres. L'état est le même au point de vue toucher. Mais il persiste de vives douleurs, paroxystiques, avec cris, pleurs. La malade se plie en deux dans son lit. Pas de température. Les règles, qui devaient venir le 8 juin, ne se sont pas montrées.

Aujourd'hui, 19 juin, la malade a reçu cinq piqûres; les douleurs ont complètement disparu. Le toucher, pratiqué, montre un utérus très mobile, sans douleur. Le fond est nettement perceptible au palper combiné; il remonte à 3 centimètres au-dessus du pubis.

Le cul-de-sac latéral droit est indolore, dépressible. Trompe un peu augmentée de volume, et un peu sensible à la pression.

Dans le cul-de-sac latéral gauche, on sent les annexes formant une masse du volume d'une petite noix; un pro-

longement de cette masse est perceptible dans le cul-de-sac postérieur. — On continue le traitement.

On remarque que, chez cette malade, les douleurs ont disparu après la cinquième piqûre, et que l'utérus a retrouvé rapidement sa mobilité. La sensibilité à la pression des annexes, quoique encore légèrement perceptible, est considérablement diminuée.

Les injections ont été accompagnées d'une très légère élévation thermique (37°2 à 37°5), et d'une augmentation passagère des douleurs. Ces phénomènes se sont peu à peu atténués : actuellement la malade ne souffre plus et a retrouvé un très grand appétit.

L'état local et général sont donc très satisfaisants.

Un fait est à noter : c'est l'absence des règles du mois de juin, coïncidant avec une augmentation de volume de l'utérus (apparente ou réelle ?). On pourrait songer à un début de grossesse : l'examen des seins, à ce point de vue, a été absolument négatif.

Nous rappellerons enfin les observations présentées par MM. les docteurs Eugène Gaujoux et Suquet (de Nimes) à la réunion obstétricale et gynécologique de Montpellier du 1er avril 1914.

Ces observations ont trait : l'une à un cas de périmétrite volumineuse et douloureuse ; une autre à un cas d'annexite : ces affections, nullement améliorées par le traitement médical, furent très heureusement modifiées par le vaccin de Nicolle et Blaizot.

Par contre, les auteurs n'obtinrent pas de résultats sensibles dans six cas de métrite gonococcique.

Nous présentons, dans le tableau suivant, un résumé des résultats obtenus par quelques observateurs français, au cours de cette dernière année :

AFFECTIONS TRAITÉES	AUTEURS	VACCIN UTILISÉ	NOMBR DES INJEC
Vulvo-vaginites	Vedel (loc. cit. II.	Nicolle	8
	De Rouville (loc. cit I).	*id.*	7
	Hébert (Chaurand 217).	*id.*	8
	Netter.	*id.*	?
Métrites	Gaujoux et Suquet.	Nicolle	—
Métro-annexites	Vedel (loc. cit. III).	Nicolle	10
	Chaurand 211.	*id*	7
	Potel (Chaurand 212).	*id.*	4
	Hébert (*id.* 217).	*id.*	8
	Colin (*id.* 218).	*id.*	8
	Cruveilher (*a*).	Besredka	2
	id. (*b*).	*id.*	1
Annexites	Potel (Chaurand 213).	Nicolle	4
	Bard et Lequeux (*a*).	*id.*	4
	id. (*b*).	*id.*	5
	id. (*d*).	*id.*	3
	Lenglet (Chaurand 215).	*id*	11
	id. (*id.* 216).	*id.*	8
	id. (*id.* 220).	*id.*	1
	Sauvage.	*id.*	5
	De Rouville (loc cit. 1)	*id.*	7
	Gaujoux et Suquet.	*id.*	?
Inflammations pelviennes (périmétrites)	Chaurand (213).	Nicolle	4
	Bar et Lequeux (*c*).	*id.*	8
	id. (*d*).	*id.*	3
	Sauvage.	*id.*	5
	Gaujoux et Suquet.	*id.*	?
Uréthrites ou Uréthro-cystites	Chaurand (211).	Nicolle	7
	Hébert (Chaurand 217).	*id.*	8
	Pierrot (*id.* 219).	*id.*	5
Pourcentage des résultats de ce tableau			

RÉACTIONS	GUÉRISONS	AMÉLIORATIONS	RÉSULTATS NULS	TRAITEMENT ACCESSOIRE
7° à 38° (1re à 4e piq.)	1	—	—	Injections Prietznitz
0	1	—	—	Inject.
—	1	—	—	—
—	—	—	1	—
—	0	0	6	—
Douleurs	—	—	1	Injections. — Cautéris.
—	—	1	—	—
—	—	1	—	—
—	1	—	—	—
—	1	—	—	—
—	1	—	—	—
—	1	—	—	—
7° double (1re piq.)	—	1	—	Inject. chaudes
—	1	—	—	—
—	1	—	—	—
—	—	1	—	—
39° (à 10e piq.)	—	1	—	Ablation pyosalpinx dr.
38° (6e-8e piq.)	—	1	—	Ablation trompes
—	—	1	—	—
—	—	—	1	—
0	1	—	—	—
—	1	—	—	—
7°,6 à la 1re piq)	—	1	—	—
—	—	1	—	—
—	—	1	—	—
—	—	—	1	—
—	1	—	—	—
—	—	1	—	—
—	1	—	—	—
—	—	1	—	—
. . . . .	35, 3 °/₀	35, 3 °/₀	29, 4 °/₀	

Que conclure de ces résultats?

« Nous ferons, dit Chaurand, une distinction nette entre les cas aigus et les cas chroniques.

» Une métrite du col, aiguë, avec présence de gonocoques dans la sécrétion, avec congestion de la trompe et de l'ovaire, sera bien influencée ; mais, dès que l'affection a passé à l'état chronique, dès que le tissu fibreux a transformé la trompe en un magma d'adhérences, la médication n'a plus aucune chance d'être efficace. »

Il est tout au moins curieux que l'action du vaccin de Nicolle soit tout l'opposé de celle des sérums précédents, dont les indications de choix sont les affections chroniques.

Toutefois, Reiter fait remarquer que son vaccin ne se montre efficace que dans les maladies gonococciques en foyer, avec un foyer encore capable de réagir.

D'après lui, la thérapeutique par le vaccin seul ne peut escompter le succès que si toutes les bactéries peuvent être atteintes par le courant lymphatique : ce qui ne serait pas le cas dans la gonorrhée des muqueuses.

Nos observations nous ont montré que le vaccin de Nicolle n'était pas sans action dans cette dernière affection. Néanmoins, nous ne possédons qu'un trop petit nombre de cas publiés pour poser des conclusions fermes : il faut de plus, se garder contre les enthousiasmes du début, et ne point oublier qu'en général, on publie surtout les résultats heureux.

CONCLUSIONS

La thérapeutique spécifique des infections gynécologiques à gonocoques, indépendamment des tentatives infructueuses de sérothérapie, s'est adressée successivement à des vaccins stérilisés, préparés selon la méthode de Wright (arthigon de Brück, vaccin de Reiter) à des vaccins sensibilisés vivants, selon la méthode de Besredka; à des vaccins dits *atoxiques,* chimiquement stérilisés, de Nicolle.

Au point de vue diagnostique, seuls les vaccins de Wright ont été employés.

Les vaccins contenant peu de gonocoques n'ont donné aucune indication précise. Le vaccin A.10 de Reiter fournit des renseignements de quelque valeur:

Lorsqu'il y a une réaction locale franche, une réaction du foyer assez marquée, et une réaction générale, le vaccino-diagnostic permettrait d'affirmer l'existence d'une gonococcie.

Le résultat négatif de la réaction ne permet pas de nier l'existence d'une lésion gonococcique: on peut avoir des résultats négatifs dans les vieilles lésions chroniques qui ne réagissent pas; dans les cas aussi d'infection associée; dans les cas enfin où la dose de vaccin a été trop faible.

Au point de vue thérapeutique, il faut envisager séparément les vaccins de Wright, connus et employés depuis plusieurs années, et les vaccins récents de Besredka, Cruveilher et de Nicolle.

Les premiers, peu actifs contre les lésions ouvertes des muqueuses, ont réellement donné de bons résultats dans les lésions fermées de la trompe (pyosalpinx) ou du péritoine (pelvi-péritonites).

Les vaccins de Besredka et de Nicolle, tout nouveaux venus en clinique, se sont montrés très variables dans leurs effets. Malgré la bonne proportion de résultats heureux, et même de guérisons, observés par leur emploi, nous pensons que l'on ne devra pas négliger d'appliquer en même temps aux malades un traitement local énergique.

Du reste, comme le dit Chaurand « le vaccin actuel ne représente qu'une étape dans la recherche d'un vaccin antigonococcique ». Les auteurs continuent leurs recherches, varient leurs cultures et leurs méthodes; et, il n'est pas impossible que, éclairés par les enseignements tirés d'observations plus nombreuses, ils n'arrivent à doter la thérapeutique d'un vaccin parfait et définitif.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 18 juin 1914.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 18 juin 1914.
Le Doyen,
MAIRET.

BIBLIOGRAPHIE

Abouloff (S.). — A propos du traitement des affections gonococciques par le sérum antigonococcique. (Roussky Vratch, 23 juin 1912, p. 1063; Münch. Med. Wochenschr., 25 mars 1913.)

Ahman. — Zur Frage der gonorroïschen Allgemein-Infektion. (Archiv. f. Dermat. u. Syphil., 1857. Bd. XXIV.)

Allen. — Discussion an Vaccines and Serumthérap. (The Australian Med. Journal, 7 oct. 1912.)

Altmann. — Uber die bei gonorrhoïschen Erfahrüngen, Wissenschaftliche Vereinigung am Städt. Krankenhaus zu Frankfurt.-a.-m., 10 sept. 1912. (Münch. Med. Woch., 26 nov. 1912, p. 2652.)

Arkwright. — The serums reactions (complement fixation) of the meningococcus and the gonococcus. (Journ. of Hygiene, 1911, n° 4, p. 55.)

Armand-Delille. — Le mécanisme de l'immunité. (L'Œuvre médico-chir., n° 55, Paris 1899.)

Aronstam. — The Neisser or gonococcus vaccine in gonorrhœal affections of the genito-urinary tract. an experimental study. (Journ. of the Amer. med. ass., Chicago, 1908, n° 17.)

Ballanger. — The use of gonococcic vaccine in genito-urinary infection. (N.-Y. Medical Journal, 3 juillet 1909.)

Bar et Lequeux. — Premiers résultats obtenus à la Clinique Tarnier avec le vaccin antigonococcique atoxique de Nicolle et Blaizot. (Soc. d'obst. et de gyn. de Paris, déc. 1913.)

Baumann. — Vaccinothérapie. (Chicago Med. Rec., 1908, p. 698.)

Belfield. — Journal of the Am. Assoc., Chicago, 22 avril 1909.

Belonowski. — Sur la préparation et la stérilisation du vaccin antigonococcique. (Journ. Akouch. i bolcznieï, juillet et août 1912.)

Benassou. — De quelques traitements récents du rhumatisme blennorrhagique. (Th. de Paris, 1910-1911.)

Besredka. — Comment peut-on combattre l'anaphylaxie? (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1907, p. 950-959; 1908, p. 496.)

— Comptes rendus Soc. de Biol., 1907, p. 1053-1055; 1908, p. 294.

— Antianaphylaxie. (Bull. I. Pasteur, 1909, p. 721.)

— Comptes rendus, Soc. de Biol., 1909, p. 125.

— Virus vaccins sensibilisés. (Ann. I. Pasteur, 1901, p. 227.)

— Comptes rendus Académie des sciences, 1902, p. 1330.

— Annales de l'Inst. Pasteur, 1910, p. 241.

Béthune. — Traitement de la blennorrhagie subaiguë et de ses complications. (Buffalo Med. Journ., nov. 1911.)

Blumeneau et Dzergowski. — Introduction des sérums thérapeutiques par le rectum. (Roussky Wratch., 1er sept. 1912; Sem. Méd., 9 oct. 1912, p. 487.)

Boas et Wullf. — An behandlung of vulvovaginites mod. gonokokovaccine. (Münch. Med. Wochens., 1910, n° 42.)

Boehm. — The treatment of gonorrhoeal complication with gonorrhoeal vaccine combined. (The Therapeut. Gazette, 15 janv. 1912.)

Boelke. — Thérapeutique des maladies infect. aiguës par les vaccins. (Mediz. Wochenschr., 1907, p. 1487.)

Boissart. — Sur le traitement de quelques affections gonococciques par le sérum antiméningococcique. (Nord Médical, 1er mars 1911, p. 48.)

Bonnamour. — Le vaccin gonococcique de Wright dans le traitement du rhumatisme blennorrhagique. (Rev. intern. de méd. et de chir., 10 oct. 1912.)

Bosc. — Le gonocoque. (Th. de Montpellier, 1893-94.)

Brand-Weiner et Otto Hoch. — Mitteilungen über gonorr. (Wien. Klin. Wochens., 1909, n° 22.)

Brin et Maillet. — *In* Th. Benassou.

Broughton-Alcock. — Essais de vaccinothérapie avec les vaccins de Besredka. (S. de Biol., 15 mars 1913.)

Bruck. — Ueber spezifische immunkörper gegen gonococcus. (D. Med. Wochens., 23 août 1906, p. 1368.)

— Ueber spezifische Behandlung gonorrhoïscher Prozesse. (D. Med. Woch., 1909, n° 11.)

— Ueber epididymitis gonorrhoïca and ihre Behandlung. (Med. Klin., 1910, n° 21.)

— Die Behandlung der Gonorrhoe und ihrer complicationen. (Thérap. Monastchr., mars 1913.)

Brück et Sommer. — Ueber die diagnostiche und thérapeutische verwerbarkeit intravenôser Arthigon injecktionen. (M. Med. Wochen., 1913, n° 22.)

Brückner et Christeance. — Sur l'agglutination du méningocoque par un sérum gonococcique. (Soc. Biol., 26 mai 1906.)

— Sur les précipitines du gonoc. et du méningocoque. (Soc. de Biol., 23 juin 1906.)

Buka. — Observations mode in the use of the Bacterius with the regular treatment fort Neissers infection. (Ann. f. Dermat. and genito-urin. Dis. St-Louis, 1910.)

Buttler et Long. — Vaccine treatment of gonorrhea. (Illinois M. J. Springfield, 1908.)

Calvino et Mendez. — Il gonococco, sa toxina, y el suero. (Rev. de la Soc. méd. Argentine, 1908, n° 29.)

Carnalt Joner. — Vaccins dans l'orchite gonococcique. (Brit. Med. Soc., 1909, II, p. 531.)

Casper und Citron. —Vakzinothérapie. (Zeitschr. für Urol. Bel. V, p. 4.)

Chaltzoff. — Séro et voccinothérapie des affect. gonococc. en chirurgie. (Congrès des méd. Russ. en souv. de Pirogoff, 29 mai 1913.)

Champton. — The value of gonococcic vaccine in the treatment of gonorrhoeal arthrites. (Med. Journ., 1911.)

Chassagnac. — Antigonococcic sérum. (J. Urol., N.-Y., 1908.)

Chaurand. — Le vaccin antigonococcique de Nicolle et Blaizot. (Th. de Montpellier, 1911, n° 31.)

Chauvet. — Traitement actuel du rhumat. blennor. (Œuvre méd. chirurg., n° 68.)

Chevrel. — Septicémie gonococc. à caract. de f. intermittente traitée par la vaccinothérapie. (Progr. Méd., 8 juin 1912.)

Christmas. — Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine. (Ann. Inst. Past., 1900, p. 331.)

Churchill a. Soper. — Traitement vaccinal des vulvo-vaginites. (Journ. of amer. oss., 1908, vol. 50, n° 16.)

Ciuffo. — La sérotherapia antigonococcica. (Giorn. Ital. della Malat. vener., 1911, p. 55.)

— Sieri antigonococcici, loro azione curativa e fenomeni anafilattici. (Giorn. it. d. m. v., fasc. IV, 1910.)

Class. — Vaccinothérapie dans la gonococcie. (J. of the Am. Med. Ass., 1899.)

Colombo. — Das Gonokokken serum in der Therapie der Gonoblenorrhoe. (Kl. Monast. für Augenh., 1912.)

— Ueber die Complementbindung als Präfungsmethode des Meningokokkensera und Spezificität ihrer Ambozeptoren. (Zeitsch. für immunität, 1911.)

Constantinescu. — Autoserotherapia, 15 janv. 1912, p. 60.

Courmont (J.). — Précis de Bactériologie, coll. Testut.

Courmont (P.). — Précis de pathologie générale, 1911.

— Accidents postsérothérapiques d'apparence grave. (Lyon Méd., 11 oct. 1904.)

— Anaphylaxie. (*In* Path. gén. de Bouchard.)

Craig. — The principes and application of autogen. bacteriol. vaccines in the treatment of diseases. (Med. Rec., 18 nov. 1912.)

Crockett. — Acute and chronic gonorrhea treated with gonococcie vaccine. (J. indiana assoc., 1909, p. 280.)

Cruveilhier (L.). — Virus vaccins sensibilisés de Besredka. (Comptes rendus, Soc. de biol, 5 juillet 1913, 25 juil. 1913, 28 juin 1913, 4 janvier 1913.)

— Traitement des complications de la blenno. par les virus vaccins sensibilisés. (Paris Méd., n° 35, août 1913.)

— Traitement de la cystite blennorrhagique par les virus vaccins sens. de Besredka. (S. de Biol., 6 déc. 1913.)

— Sensitiv. virus vaccin. in gonorrhae and especially its complication. (The Lancet, 8 nov. 1913.)

Cziki und Hugel. — Vaccins (Archiv. fur Derm. u. Syp. Bel. 96.)

Cukoe. — Vaccins. (Wiener Med. Woch., 1909, n° 19.)

Danforth. — Observations on the use of gonococcie sérum, with report of cases .(Bull. Méd. J., 1909-1910.)

Darier. — Ferments, vaccins, sérums, dans la pratique journalière. (1913, Doin, édit., pp. 141-166.)

Debré et Porof. — Bases expérimentales de la sérothérapie antigono. (Soc. de Biol., 11 déc. 1912, et 17 janv. 1913.)

Define. — Vaccinothérapie e serotherapia della blennoragia. (Naples, 1911.)

Dembskaja. — Zur Frage der Serodiagnostik und Vaccinotherapie bei der Gynâkologischen Gonorrhoe. (Monatsch. f. Prakt. Derm., 1910, n° 11.)

— Weitere Beobachtungen über die Wirkung des spezifischers vakzins bei der Gyn. Gonor. (Roussky Wratch., 1911.)

— Expériences sur l'immunisation des animaux par le gonoc. (Journ. Akŏuch. i. Jenkisch Boleznieï, fév. 1913.)

— Procédés actuels de traitement spécifique de la blennorrhagie. (Congrès des Méd. Russes, 29 mai 1913.)

Dieulafoy. — Traitement de la blennorrhagie par les vaccins de Wright. Index opsonique. (Journ. de Méd. de Paris, 1909, p. 383; Journ. des mal. des org. gén. urin., 1910, p. 1136; Presse Med., 1909, n° 40.)

Dopter. — Précipitines méningococciques et coprécipitine. (Soc. Biol., 1909.)

— Action bactériolytique comparée du sérum antiméningococcique sur les méningocoques et les germes similaires injectés par voie veineuse. (Soc. de Biol., 10 déc. 1910.)

Dopter et Koch. — Méningocoque et gonocoque. (Soc. de Biol., 28 juill. 1908.)

— Sur les précipitines du méningocoque et du gonocoque (Soc. de Biol., 17 oct. 1901.)

Dopter et Pauron. — Traitement du rhumatisme et de l'orchite blennor. par les vaccins de Besredka. (Comptes rendus Soc. méd. des hôp., 30 oct. 1913.)

Dorn. — Erfahrungen mit gonokokkenvaccine arthigon. (Dermat. Wochens., 1912, n° 11, p. 301.)

Drobnié. — Trait. de la blenn. et de ses complic. par la vaccination antigono. (Vratchebnia Gazette, 17 juin 1912.)

Dujarric de la Rivière. — Méningites à pseudo et paraméningocoques. (Th. de Paris, 1912.)

Dujol. — De la gonococcie puerpérale. (Th. de Lyon. 1913.)

Duncan. — Gonorrhea Its prevention and cure by autoterapy. (Med. Rec., 30 mars 1912.)

Ehright. — A riview of the treatment of gonorrheal inflammations by the use of sera and vaccines. (Calif. Stald. S. Med., San-Francisco, 1909.)

Egyedi. — Die Brücksche Arthigon Therapie mit besondere Berücksichtigung der Gonorroïschen Epididymitis und Prostatitis. (Urologia, Budapest, 3 avril 1913.)

Elkin. — Vaccinotherapie dans le traitement des affections gonococciques des annexes de l'utérus. (Journ. Akouchestra i Jenik boleznieï, juillet 1912.)

Elving. — Usage diagnostique du vaccin gonococcique dans les infections à gonocoque. (Med. Rec., juin 1912.)

Erlocher. — Kausale und Symptom. Behandlung gonorrh. Prozesse des Mannes mit original Gonokokkenvaccine Menzer. (Deutsch. Med. Wochens., 16 janv. 1913.)

Eyre et Stewart. — The treatment of gonococcus infections by vaccines. (The Lancet, 10 juillet 1909.)

Forbach. — 25 cas de pyosalpinx guéris par le sérum antigonococc. (Méd. Rec., 1912, n° 14; Bullet. Méd., 4 mai 1912.)

Farkas Ignaz. — Mit Arthigon erziehlte erfolge bei gonnor. Gelenkentzündung. (Med. Chir. Press., 10 mai 1912.)

Faure-Beaulieu. — La septicémie gonococcique. (Th. Paris, 1906.)

Faure-Beaulieu et Lemierre. — Septicémie et pyohémie gonococcique. (Gaz. des Hôpit., 1906, p. 331.)

Fenwick et Parkinson. — Sérum antistreptococcique dans la blennorrhagie. (Brit. Med. Journ.)

Fenerstein. — Uber vakzintherapie einiger Hantkrankheiten und Komplicationen. (Lwowski Tygodnik Lek., 1911.)

Ficker. — Zur Differenzierung des Meningokokken. (Archiv. für Hygiene, 1908.)

Fisichella. — Azione curativa del siero antigonococcico. (Policlinico, Roma, 1911, p. 1321.)

Flexner. — Contribution to the biol. of diploc. intracell. (J. of expér. méd., 1907.)

— La base biologique de la thérapeutique spécifique. (Boston Med. a. Chir. J., 9 nov. 1912.)

Fôckler. — Zur Vaccinebehandlung der Gonorrhoe. (Leipzig, 1912.)

FÖRSTER. — De la vaccinothérapie dans le traitement de la blennorrhagie. (La Clinique, oct. 1913.)

FONTANA. — Ueber die Auwendung der Arthigon zur Ermittlung der Komplements bildung bei gonorrhoe. (Congrès de dermosyphiligraphie. Rome, 1912.)

FRANÇOIS. — Le vaccin gonococcique dans les affections blennorrhagiques. (Arch. urol. de l'Hôp. Necker, 20 janv. 1914.)

FRENCH. — Urethr. Vakzine Praksik, 1906.

FREUND. — Erfahrung mit arthigon. (Wiener Med. Wochen., 1913, n° 25.)

FRIEDLANDER u. REITER. — Ueber Vaccine behandlung gonorroïschen Komplik. (Berlin, Klin. Wochensch., 1910, p. 1663.)

FROHNSTEIN. — Vaccinothérapie de la blennorrhagie. (Rev. clin. d'urol., juillet 1913.)

FROMME. — Spezifische Behandlung der Weiblichen gonorrhoe. (Berlin. Klini. Wochenschr., 1912, n° 21.)

FROMME und COLLMANN. — Thérap. Bedeutung der Gonokokkenvaccine bei der Gonorrhoe der Frau. (Prakt. Ergerbn., 1911.)

FROST. — The vaccine treatment of gonorrhea. (J. of the Royal Army Med. Corps., sept. 1912.)

FULTON. — L'usage d'une température déterminée dans la destruction des gonocoques. (Méd. Rec., 24 fév. 1912.)

GAULTIER. — Les opsonines et la thérapeutique opsonisante par les vaccins de Wright. (Actualités Méd., Paris, 1909.)

GERCHONNE et FINKELSTEIN. — La vaccinothérapie des affections blennorrhagiques. (Berlin. Klinik. Wochens., 15 sept. 1913.)

— Vaccinothérapie des affections gonococciques. (Vtrotchebanoïa Gazette, 7 oct. 1912.)

GERGÖ. — Effets curateurs des sérums animaux dans leurs suppurations. (J. of Surgery Gyn. and Obst., oct. 1912.)

GIMBERT. — Sur un cas de septicémie gonococcique terminé par une méningite cérébro-spinale. (Gaz. Hôp., 1912.)

GRASSET. — La sérothérapie spécifique. (Prov. Méd., 15 fév. 1913.)

GRAMENITZKY. — Séro et vaccinothérapie des affections chirurgicales à gonocoques. (Congr. des Méd. Russ., 29 mai 1913.)

GRÖLL. — A propos de l'éruption sérique. Sérum antigonococcique. (Dauphiné Méd., Grenoble, 1910.)

Güggisler. — La question des vaccins par le traitement de la gonorrhée. (Münch. Mediz. Wochens., 1912.)

Guichard. — Traitement du rhumatisme blennor. par le sérum antigonococcique. Année Méd. de Caen, 1911.)

Hagen. — Die Behandlung der Gonorrhoe und ihrer Complicationen mit Gonokokkenvaccine. (Med. Klin., fév. 1912.)

Hamilton. — Traitement des vulvo-vaginites par les vaccins. (J. of infect. dieseases, 1910.)

Hamilton et Cocke. — Traitement des vulvo-vaginites par les vaccins. (J. of. infect. dieseases, 1908.)

Hansteen. — Ueber Vahzinebehandlung gonorroischer affectionen. (Archiv. f. Derm. u. Syph., 1911.)

Harrisson et Harold. — Traitement de la gonorrhée et de ses complications. (J. of the R. Army Med. Corp., oct. 1912.)

Hartwel. — Traitem. des arthrites gonoc. par le vaccin (51 cas). (Tr. Am. Urol. Assoc., 1909.)

Hauser. — Die différential diagnostische und thérapeutische Bedeutung der Gonokokkenvaccine in der Gynâkologie. (Archiv. für Gyn., 1913, Bd 100, h. 2.)

Hecht und Klausner. — Uber neuere Gonorrhoebehandlung. (Berlin. Klin. Wochen., 1911, n° 20.)

Heinemann a. Gaterwood. — Concentration of antigonococcie sérum. (J. of infect. diseases, 1912, vol. 10.)

Heinsius. — Versuche fur Vakinebehandlung der Weibliche Gonorrhoe. (Monasteh. f. Geb. u. Gyn., Bd. XXXIII.)

Heitz-Boger. — Traitement de l'orchiépidydimite blennorrhagique. (Presse Méd., 28 sept. 1912.)

Herbst. — Antigonococcic sérum.

— Serotherapy of gonnorrheal arthritis. (Amer. Méd.).

Herneo et Colix. — Traitement des complications articulaires de la blennorrhagie par le sérum antiméningococcique. (Journ. d'Ufol., 15 avril 1912.)

Heymann et Moos. — Vaccinebehandlung der Weiblichen gonorrhoe. (Monats. f. Geb. u. Gyn., mai 1913.)

Higgins. — Report on two cases treated by D. Watobiki's gonococcus vaccine. (M. J. Tokyo, 1911.)

Hohost. — Uber die Vakzinations-Therapie gonorroischer Prozesse. (Inaug. Dissert. Bonn, 1913.)

Hollister. — Gonorrhea in Young Women. researchwork and conclusions in vaccinethérapy. (South. Californ. P., janv. 1910.)

Horwitz. — Vaccins dans l'épididymite (211 cas). (Américc. Assoc. G. V. Surgeone, 1911, 3 juin; Journal d'Urologie, 1912, t. II.)

Hufell. — Vaccine diagnostik und Therapie die gonorrhoe beim Weibe. (Monats. f. Geb. u. Gyn., 1912, Hf. 5.)

Hustein et Wiener. — La vaccinothérapie en chirurgie. (J. de Chir. et Ann. de la Soc. belge de Chir., 8 juin 1912.)

Hutchings. — Bacterial inoculations in the treatment of gonorrhoea. (J. Dermat. a Genit.-Miss. dieases, 1908.)

Hyde. — Gonococcie vaccine in treatment of chronic urétritis. (Medical Sentinel., Portland, 1909.)

Illmann. — Urethr. gonococ. vaccines. (New-Y. Med. J., 1908.)

Inouge. — Die Wirkung der Thierssérum gonococcie vaccine. (Japonische Zeitschr. f. Derm. und Urol., mars 1911.)

Jack. — Gonorrheal arthritis treated by vaccinetherapy. (Glasgow Med. Journ., avril 1910.)

Jakowlewund Sassnitzkg. — Vakzintherapie bei Gonnorroe. (M. Médiz. Woch., 28 nov. 1911.)

Jamieson und Reiter. — Vaccinebehandlung gonorr. komplicationen. (Berlin. Klin. Wochenschr., 1910.)

Jarvis. — La vaccinothérapie des infections gonococ. par la méthode opsonisante de Wright. (Rev. Méd., 1910.)

Jenekel. — Vatzinetherapie (arthigon). (Münchn. Mediz. Vochensch., 29 fév. 1911.)

Jousset. — La méthode opsonisante de Wright. (Bullet. Méd., 15 et 18 mai 1907.)

— Recherches expérimentales sur l'autosérothérapie et ses dangers. (Arch. gén. d emed., févr. 1912.)

Kallos. — Praktische Erfolge. Vaccinetherapie. (Allg. med. cent., 3 août 1912.)

Keihl. — The treatment of chronic uréthritis by vaccine. (J. Kansas M. Soc., 1910.)

Kolle et Wassermann. — Handbuch der Pathogenmikroorganismen. (Bd 4, Iéna, 1904.)

Kollzoff. — Les affections gonococciques en chirurgie. Séro et vaccinothérapie. (Roussky Vratch., 21 sept. 1913.)

Komarowsky. — Sur l'emploi du vaccin gonococ. dans les affect. blennor. (Thérapeutischeskoïé Obsrenié, 15 juillet 1913.)

Korabra. — Vaccinothérapie de la gonorrhée chez la femme. (Akoucherka, Odessa, 11 nov. 1913.)

Knorr. — Zur diagnose und Therapie der Gonorrhoe. (Centralblatt f. B., 1907-1908, p. 312.)

Kôhler. — Vakzine-diagnostic u. Therapie. bei Gonorroïschen affectionen. (Wiener. Klin. Wochens., 9 nov. 1911.)

Krigt. — Antigonococcic sérum in Gonorrhea. (Khorkow Méd. J., 1909.)

Kuttner u. Schwenk. — Der Therapeutische und diagnostiche Wert des Gonokokkenvaccines. (Zeits. f. Artzl. Fortbild., 1912.)

Landouzy. — Des Sérothérapies, 1898.

Lang. — The treatment gonorrheal iritis by vaccines. (Archiv of the Middleren Hôp., juillet 1911.)

Le Masson. — Traitement des infections génitales à gonocoques par les injections de sérums antiméningococciques. (Soc. d'Obst., Paris, 8 nov. 1909.)

— Note sur l'application du sérum de Flexner au traitement de l'infection gonococcique aiguë de la femme. (*Ibid.*, janv. 1910.)

Lequeux. — Voir Bar et Lequeux.

Leschnew. — Zur Frage Behandlung mit Antigonokokken Serum. (Folia Urologica, ayril 1910.)

Lesneff. — Sérothérapie des gonococcies. (Congr. des Méd. Russes, mai 1913.)

Lespinasse. — Diagnostic and thérapeutic use of gonococcus vaccine and artig. sérum. Illinois Méd. J., 1912, p. 446.)

Liznaï Imre. — Die Arthigon Behandlung von Gonorroïschen complicationen. (Budapest, 27 fév. 1913.)

Livon. — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antigonococcique. (Réunion biol. de Marseille, 20 janv. 1914.)

London. — Gonococcus vaccination as a guide in diagnosis and treatment. (Amer. Journ., 11 nov. 1912.)

Loxton. — The treatment of chronic gonorrhea by antigonoc. vaccine. (Brit. Med. Journ., 1909, p. 531.)

Mac Arthurs. — Uretritis vaccine. (Surg. gyn. and obst. ann., 1907.)

Mac Donald. — Observations drown from ine hundreed cases treated by vaccine Therapy. (Journ. of the Am. Med. Ass., n° 12, 1910.)

Mac Kinney. — Clinical result follwing the use of vaccines and sérums in treatment of gonorrhea and its complications. (J. of Ame. Med. Ass., 19 nov. 1910.)

Mainini. — Action du vaccin gonococcique sur les arthrites à gonocoques. (Rev. Médic., 18 janv. 1909.)

Maleterre. — Th. de Paris, 1909.

Marfan et Debré. — Gonohémie à manifestations viscérales multiples. Vaccins de Wright et sérum antiméningococcique. (Soc. Méd. des Hôpit., 3 juin 1910.)

Mortsnoth. — Infection blennorrhagique et troubles nerveux (vaccins). (Clin. Med. Ital., 1911, n° 10.)

Mauté. — Vaccinothérapie ; technique ; indications ; résultats. (Consult. méd. franç., n° 29, Poinat, édit.)

— Ma pratique de la vaccinothérapie. (Soc. de Biol., 29 mars 1909.)

Menzer. — Uber Vakzintherapie. (Münch. Médiz. Wochens., 5 déc. 1911.)

— Die Kausale Behandlung der Akuten und chronischen gonorrhoe des Mannes. (*Ibid.*, 14 nov. 1911.)(

— Weitere zur Frage der Behandlung des Gonorrhoe beine Mannes. (*Ibid.*, 9 janv. 1912.)

— Die Vakzinetherapie der Gonorrhea. (*Ibid.*, 25 juin 1912.)

Menzer et Brück. — Zur intravenôsen Anwendung der Gonok. vaccine. (Mediz. Klinik., 2 déc. 1913.)

Merk. — Vaccins antigonococciques. (Ann. de Merk, 1909.)

Merkunew et Silber. — Die Anwendung der Gonokokkenvaccine bei Gonnorhoe. (Wien. Klin. Wochens., 1911.)

Michaelis. — Therapeutische Werth. des Gonokokkenvaccine. (B. Klin. Wochens., avril 1912.)

Miller. — Cases treated by injections of bacterial vaccines. (Glasgow, Med. Journ., avril 1909.)

Miro. — Seis cases tratades con suero antigonococcico. (Rev. Med., 1908.)

Mironoff. — Qu'a donné la vaccinothérapie antigono. au lit du malade? (J. Akouch. i. Jeneklich bolez., juillet 1912.)

Moore. — Antigonococcie Serum. (Texas State. Med. Journ. 1909.)

Morichan Beauchant. — Le traitement des aff. gonococciques et staphylococ. par les vaccins de Wright. (Arch. Méd. Chir. de Province, 15 mars 1910.)

Morrow and Brigdmann. — Gonorrhea in Girls. (J. of. t. A. Assoc. 1912, n° 21.)

Muller. — Die therap. und diagnost. Bedentung der Vaccination bei Gonorrhoe des Mannes. (Med. Kl., 27 oct. 1912.)

Mulzor. — Diagnose und Therapie der Gonor. Erkrankungen. (Berlin, 1913, Springer, édit.)

Mouzels. — A propos du vaccin antigonococcique. (Marseille Médical, 20 déc. 1913.)

Nakano. — Uber Serum Behandlung der Gonorrhea. (Japan. Zeitschr. f. Derm. und Urol., nov. 1911.)

Neisser. — Vaccinothérapie. (Münch. Mediz. Wochens., 19 déc. 1911.)

Neiten. — Vaccinethérapie in Gonorrhea. (New-Orléans Med. J., 1908.)

Neu. — Zur spezifische diagnostik und therapie der Weiblichen Adnexgonorrhoe. (Monats. f. Geb. u. Gyn., Bd 37, h. 2.)

Netter. — Arthrite gonococcique. Guérison très rapide avec emploi du vaccin antigon. sensibilisé de Besredka. (Soc. méd. des hôpit. de Paris, 24 oct. 1913.)

Nicolle et Blaizot. — Sur un vaccin antigonococcique. (Soc. d'urol., 10 oct. 1913.

— *Ibid.*, Académie des sciences, 24 nov. 1913.

— Un vaccin antigonococcique atoxique. Son application au traitement de la blennorrhagie et de ses complications. (Gaz. des Hôp., 20 oct. 1913.)

— *Ibid.* (Journ. d'Urol., 15 nov. 1913.)

Noguès. — Traitement des complications de la blennorrhagie par le sérum antiméningococcique. (Assoc. Fr. d'Urol., 8 oct. 1912.)

Ohlmocher. — Epididymitis gonorrhoïca (vaccine). (J. americ. med. Ass., 1907.)

O'Neil. — Sammary of results reported of vaccines and sero in Urolog. (Amer. Assoc. of gen. uri., 1910.)

Palmer. — Stock vaccines in Acute Gonorrhea. (Med. Rec., n. v., 1911, p. 337.)

Panoff. — The vaccine treatment of gonorrheal complications (Amer. Journ. of Surg., sept. 1912, n° 9.)

Papee. — Uber die Vakzinetherapie die gonorr. komplicatinen. (Lwowski Tygonik Lekarski, 1912, n° 22.)

Péju. — Sur l'étendue et la signification des coaglutinines bactériennes. (Th. Lyon, 1908.)

Pinto. — Le gonocoque ; morphologie ; culture ; virulence. (Journ. de phys. et path. gén., 1904, p. 1058.)

— Les rapports du gonocoque et du méningocoque. (*Ibid.*, 15 nov. 1904, p. 1081.)

Pissavy et Chauvet. — Traitement du rhumatisme blennorrhagique par les injections de sérum antigonococcique. (Bullet. Soc. Méd. des hôpit. de Paris, 1904, t. II, p. 435.)

Poloubogatoff. — De l'emploi du sérum antigonococcique dans les affections génitales de la femme. (Akouch. i. Jewk., déc. 1911.)

Prochiaska. — Bakt. untersuchungen bei gonorroisch. Allgemein Infektionen. (Deuts. Archiv. f. Klin. Med., 1909.)

Reber (Karl). — Die Erfolge der Vakzinetherapie bei der gonorrhoe. (Inaugural Dissert. Berlin, 1912.)

Reiter. — Le diagnostic des affections annexielles par les vaccins de Wright. (Zeitsch. f. Geb. u. Gyn., 1911, n° 1, p. 471.)

— Die Prinzipien der Vakintherapie. (Berl. Klin. Wochens., 1911, n° 27.)

— Die Bedentung der Vakintherapie für die Urologie. (M. Mediz. Wochens., 14 mai 1912.)

Remlinger. — Sur le nouveau vaccin de Nicolle. (Soc. Biol., 11 nov. 1913.)

Renaud. — Immunisation préventive et thérapeutique par de nouveaux vaccins obtenus, grâce aux rayons ultra-violets. (Paris, janv. 1911, S. Roussel, édit.)

Renaux. — Vaccination et vaccinothérapie. (J. méd. de Bruxelles, 14 déc. 1911.)

Ritchie (James). — Die Vakzinotherapie. (Edimburg Amer. Med. Assoc., 1909, p. 797.)

Rogers et Torrey. — The treatment of gonnorrheal infections by a specific antiserum. (J. of the Amer. med. Ass., 14 sept. 1906.)

Rohrbach. — Uber neuere Behandlungs Methoden Gonorroischer Complicationen. (Dermat. Zeitsch., Bd XIX, janv. 1912.)

ROSENTHAL. — Clinical notes on gonorrheal cases located with serum. (Atlanta Journ. Rec. med., 1909-1910, p. 635.)

ROUCAYROL et RENAUD BODET. — Emploi du vaccin gonococcique autogène. (Journ. d'Urol., 15 déc. 1912.)

RYGIER. — Ueber Arthigon Behandlung der Gonorroischen vulvovaginites Kleiner Madchen. (D. Med. Wochens., 14 déc. 1911.)

SALLE. — Trois observations d'uréthrite blennorrhagique traitées par le sérum antiméningococcique. (Lyon Féd., 17 nov. 1912, p. 817.)

— Sérothérapie et vaccinothérapie de la blennorrhagie. (Th. de Lyon, déc. 1913.)

SACHS. — La vaccinothérapie de la blennorrhagie. (Wiener. Med. Wochens., 15 nov. 1913.)

SANO. — Die Behandlung mit gonokokkenvaccine bei gonorrhoïschen Leiden des Mâdchens. (Japonische Zeitschrift f. Derm. u. Urol., janv. 1911.)

SANTI. — Sull' uso del vaccino antigonococcico a Scopo terapeutico et diagnostico. (La Ginecologia, VII années, 15 avr. 1911.)

SCHAFFER. — Vaccins dans blennorrhagie. (Therapeut. Gazette., 15 avr. 1911.)

SCHŒFFER. — Beitrag zur Frage der Gonokokkensvaccine. (Forschritte d. Med., 1897, n° 21.)

SCHINDLER. — Uber die Wirkung von Gonokokkenvaccine auf dem Verlauf gonorroischen Prozesse. (Berlin. Klin. Wochens., 1910, n° 31.))

— Ueber neuere Methoden der Gonorrhoe Behandlung mit gonokokkenvaccine. (Berlin. Klin. Wochens., 1910, n° 40.)

— Die Behandlung der Gonorrhoe. (Münch. Med. Woch., 1912.)

SCHLINGENBERG. — Die Vaccinbehanlung der Weiblichen gonorrhoe. (Archiv. f. Gynâkol., 1912, heft 2.)

SCHMIDT. — Gonorrheal vaccine and antigonococcic sérum. (Therap. Gazette Détroit, 1910, p. 609.)

— Uber die Spezifische Behandlung der Weiblichen Gonorrhoe. (Berlin. Klin. Wochens., 1912, n° 29.)

SCHNEIDER. — La vaccinothérapie dans les affections bactériennes des voies urinaires. (II[e] Congrès de la Soc. all. d'urol.)

Schultz. — Klinische Erfahrungen mit den gonokokken vaccin Arthigon (Brück.) (Deutsch. Mediz. Wochens., 14 déc. 1911.)

Sellei. — Die Bedentung der Vakzintherapie für die Urologie. (D. Mediz. Wochens., 13 juin 1912.)

Serkowski. — Vaccinothérapie. (Przeglad chorab Skerngeh i Weneryeznych, 1911.)

Shropshire. — Report of five hundred cas of gonorrheal infection treated with gonococcie vaccin. (Alabomea Med. J., 1910.)

Sée. — Le gonocoque. (Th. de Paris, 1898.)

Simon. — Du traitement de la gonorrhée par l'arthigon. (Münch. Med. Wochens., 5 mars 1910.)

— Sur la vaccinothérapie (gonorrhée). (*Ibid.*, 10 déc. 1912.)

Slingemberg. — Le traitement de la blennorrhagie féminine par la vaccination. (Archiv. f. Gynâk., 1912, heft 2.)

Ssowinsky. — Ueber die Behandlung der gonorroischen Erkrankungen mit Vakzins. (Russky Wratch., 1910, n° 20.)

Steer. — Serotherapy use of gonococcie bacterins and vaccins. (Arkansas Med. Soc., 5 mai 1911.)

Stellwogen. — The treatment of gonorrheal infections by antigonococcie serum. (Th. gaz. Détroit, 1910.)

Stephens. — The use of gonococcie vaccine in the treatment of gonorrhea. (Internat. J. Surg., N.-York., 1909.)

Stern. — Arthigon Behandlung bei vulvovaginitis gonorrhoïca. (Won. f. Geburst, und Gyn., 6 juin 1912.)

Sternberg. — Méthode d'immunisation active dans la gonorrhée chez la femme. (J. Akouch., i jens. bolezniei, août 1912.)

Stromінger. — Note sur le traitement des complic. générales et loc. de la blennorrhagie par le sérum antiméningococcique. (Assoc. franç. d'urol., Paris 1912, XV session, p. 307.)

Swinburne. — Observations ith the Rogers-Torrey antigonococcic sérum. (Journ. of the amer. med. assoc., 26 janv. 1907.

— The therapeutic value of the antigonococcis serum und gonococcic bacterius. (Med. Rec., 1909, p. 687.)

— A further report on antigonococcic serum and antigonococcic bacterius. (Urol. Journal, N.-York, 1910.)

Terebinskaja-Popowa. — Diagnostic et vaccinothérapie de la blennorrhagie. (Journ. Akouch. i. boleznieï, juillet 1912.)

Tuttle. — Succes ful treatment of a case of specific salpingites ith gonococcus vaccine. (Med. Rec., 5 mars 1910, p. 405.)

Troisfontaine. — Note sur le vaccin antigonococcique de Nicolle. (Soc. Med. Chirurg. de Liège, 3 déc. 1913.)

Uhle et Mac Kinney. — Clinical observat. ou antigonococcie serum. (J. Amer. Med. ass., Chicago, 1908.)

Vainstein. — Die Vakzinationtherapie bei einigen gyn. erkrankungen. (Munch. Med. Wochens., 1910, n° 14.)

Van der Velde. — Spezifische Diagnostik und Thérapie der Weiblichen gonorrhoe. (Monast. f. Geburts und Gyn., 1912.)

Vannod. — Contribution à l'étude du gonocoque. (Centralblatt für Bakt., Iéna, 1907.)

Verboff. — Serumtherapy und vaccinotherapy in gonorrheal diseases. (Vrach. Gaz., St-Pétersbourg, 1911, p. 1007.)

Verheyem. — Action du vaccin antigonococcique du docteur Bertrand sur les complications de la blennorrhagie. (Ann. de la Soc. méd. d'Anvers, 1911, p. 11.)

Wœber. — Zur Frage der Serumbehandlung der Weiblichen gonorrhoe. (Münch. Med. Wochens., 22 juillet 1913.)

Wolf-Eisner. — Zur Vakzinationtherapie. (*Ibid.*, 25 fév., 1913.)

Wassermann. — Uber gonokokkenkultur und gonokokkengif. (Berliner Klin. Wochens., 1897, n° 32.)

— Weiter Mitteilungen. (Zeitsch. f. Hygiene und inf., 1898.)

Wright. — Vaccinothérapie. (British. Med. J., 1900, I, p. 122; II, p. 122.

— *Ibid.*, 1901, 1, p. 336, 642, 649, 1072; II, p. 1226.

— Principes et emplois de vaccinothérapie. Communication à la Société royale de Londres 1903; Communication au LXXX^e Congrès des naturalistes et des méd. allemands à Cologne, 20-25 sept. 1908. (Centralblatt f. Chirurgie, 14 nov. 1908.)

— Studies on Immunisation. (Constable, London, 1909.)

Zieler. — Uber gonokokken vakzine. (Münch. Med. Wochens., 1911, n° 26.)

Zigler. — Report of three cases treated ith antigonococcus serum. (Med. Rec., 1910, n° 16.)

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leur enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !